



Efecto del tabaquismo en la fertilidad femenina y masculina

Impact of smoking on female and male fertility.

Álvaro Ramos-Reyes,¹ Tamar Alkon-Meadows,^{1,2} Martha Luna-Rojas,¹ Enrique Cervantes-Bravo,¹ Carlos Hernández-Nieto,¹ Benjamín Sandler¹⁻³

Resumen

El tabaquismo tiene un efecto nocivo en la salud causando daño multisistémico y aumentando el riesgo de distintas enfermedades. La fertilidad es una de las funciones biológicas que puede verse afectada; sin embargo, los mecanismos subyacentes de este problema siguen sin estar claros, por lo que se han realizado diversos estudios para tratar de entender los mecanismos por los que se afecta el sistema reproductivo mediante el tabaquismo. El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión sistemática general de la bibliografía disponible de la relación entre el tabaquismo y su efecto en la fertilidad femenina y masculina. Se realizó una búsqueda electrónica utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes términos, palabras y sus combinaciones para realizar la búsqueda: *Smoking, female fertility, male fertility, reproductive function, assisted reproduction*. El tabaquismo tiene un efecto negativo en la fertilidad femenina y masculina. Además, también se ha demostrado que afecta los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. En consecuencia, debe recomendarse a todas las parejas en edad reproductiva suspender el hábito del tabaco.

PALABRAS CLAVE: Tabaquismo; fertilidad femenina; fertilidad masculina; reproducción.

Abstract

Smoking has a deleterious effect on health increasing the risk of different diseases. Fertility is one of the biological functions that can be affected; however, the underlying mechanisms of this problem remain unclear. Therefore, researchers have been trying to elucidate the role and different mechanisms by which smoking can be associated with difficulty to conceive. The objective of this paper is to provide a general systematic review of the available literature on the relationship between smoking and its impact on female and male fertility. An electronic search was carried out using the following databases: PubMed, ScienceDirect and Google Scholar. The following terms, words and their combinations were used to perform the search: *Smoking, female fertility, male fertility, reproductive function, assisted reproduction*. Smoking has a negative impact on female and male fertility. In addition, it has also been shown to affect the outcomes of assisted reproduction treatments. Consequently, all couples of reproductive age should be advised to discontinue smoking.

KEYWORDS: Smoking; Female fertility; Male fertility; Reproduction.

¹ Reproductive Medicine Associates on New York, México.

² Eastern Virginia Medical School. The Jones Institute for Reproductive Medicine, Norfolk, VA, Estados Unidos.

³ Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, Estados Unidos.

Recibido: octubre 2018

Aceptado: mayo 2019

Correspondencia

Tamar Alkon-Meadows
talkon@rmany.com

Este artículo debe citarse como

Ramos-Reyes A, Alkon-Meadows T, Luna-Rojas M, Cervantes-Bravo E y col. Efecto del tabaquismo en la fertilidad femenina y masculina. *Reproducción (México)* 2019; Vol. 10: 2 de agosto 1-13 <https://doi.org/10.24245/rmmr.v10id.3375>

ANTECEDENTES

En la actualidad se sabe que el consumo de tabaco es nocivo para la salud, ocasionando un daño multisistémico que lo lleva a ser un factor de riesgo importante de diversas enfermedades. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaquismo es responsable de más de 7 millones de muertes al año, de las que aproximadamente 6 millones son consumidores directos y alrededor de un millón son fumadores pasivos.¹

Entre los efectos nocivos del tabaco está la disminución de la fertilidad femenina y masculina. Debido a la alta prevalencia de fumadoras en edad reproductiva, se estima que el tabaco es responsable de incluso 13% de los casos de infertilidad femenina.² Además, al tomar en cuenta que el factor masculino es la causa de infertilidad en la pareja en 30-35% de los casos, es esencial incluir su estudio para comprender de manera íntegra el efecto del tabaquismo en la fertilidad.³ El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión sistemática general de la bibliografía disponible de la relación entre el tabaquismo y su efecto en la fertilidad femenina y masculina.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar y Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Knowledge. Se utilizaron los siguientes términos, palabras y sus combinaciones para realizar la búsqueda: Smoking, female fertility, male fertility, reproductive function, assisted reproduction. Se incluyeron todos los artículos, en cualquier idioma, que describían o analizaban el efecto del tabaquismo en la fertilidad femenina, la fertilidad masculina y en los tratamientos de reproducción asistida publicados en la bibliografía en

los últimos 10 años (2009-2019). Además, se incluyeron artículos con relevancia para esta revisión que, de manera manual, se encontraron en la referencias de la bibliografía seleccionada.

RESULTADOS

Factor femenino

La prevalencia del tabaquismo en la población femenina está constantemente incrementando y se ha demostrado que las mujeres que fuman pueden tener pérdida folicular acelerada y crecimiento folicular anormal.⁴ Múltiples estudios demuestran que la función reproductiva se ve afectada en mujeres fumadoras ocasionando infertilidad y abortos de repetición.⁵ Más aún, se ha asociado con menor tasa de éxito en tratamientos de reproducción asistida.^{6,7}

Función ovárica

Entre los tejidos afectados por el tabaco, el ovario es uno de los más estudiados, con múltiples consecuencias a nivel folicular. El complejo proceso de maduración ovocitaria se puede ver afectado y modificado. El análisis del líquido folicular ha permitido identificar la presencia de químicos del tabaco como cotinina, cadmio e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP).^{8,9} Estos mutágenos tienen el potencial de dañar el ADN, alterar el huso meiótico de los ovocitos y afectar la función y viabilidad de las células de la granulosa.¹⁰

Asimismo, el humo del cigarro es una fuente importante de especies reactivas de oxígeno (ROS) exógenas que afectan el microambiente folicular, reduciendo antioxidantes importantes para su funcionamiento; por ello, las mujeres fumadoras pueden padecer alteraciones en la expresión de enzimas antioxidantes, ocasionando daño en las células de la granulosa.¹¹



En cuanto a la esteroidogénesis ovárica, se ha demostrado, mediante estudios en células de la granulosa, que la aromataasa puede ser inhibida por diferentes componentes del humo del tabaco afectando la producción de estrógenos.¹² Además, alcaloides presentes en el tabaco también inhiben la síntesis de progesterona al prevenir el crecimiento o provocar la muerte celular de la células de la granulosa.¹² Por último, toda la esteroidogénesis ovárica puede verse afectada por cambios inducidos mediante el cadmio en la expresión del gen P450scc en las células de granulosa.¹³ Además, el desarrollo folicular se puede perjudicar por la existencia de altas concentraciones de una forma soluble del factor de crecimiento endotelial vascular (sVEGFR-1) ocasionado por el tabaco, llevando a la disminución en la vascularización ovárica y reducción en la maduración ovocitaria.¹⁴

Otro mecanismo por el que se ha sugerido que también se puede dañar la fertilidad es la exposición a tabaco *in utero* por madres fumadoras, al dañar el desarrollo ovárico fetal por medio de hidrocarburos aromáticos policíclicos. Esto sucede porque al contar el ovario fetal con receptores de HAP, el humo de tabaco los activa y provoca la desregulación en genes importantes para el desarrollo ovárico (inhibina/activina y señalamiento FSH) y reduce la proliferación de células germinales.¹⁵ Esto explicaría por qué en estudios previos se ha observado reducción en la fertilidad en mujeres expuestas al tabaco prenatalmente.¹⁶

Todos estos efectos nocivos del tabaco en el ovario mencionados llevan al agotamiento folicular acelerado. Esto puede verse reflejado en el hecho de que la menopausia ocurre antes en mujeres fumadoras, lo que muestra claramente pérdida folicular acelerada en ellas.¹⁷

Receptividad endometrial

El endometrio permite la implantación durante un periodo específico a la mitad de la fase secretora del ciclo, entre los días 19-21 en un ciclo de 28 días, conocido como ventana de implantación. Para prevenir que el blastocisto se adhiera en áreas con pocas posibilidades de implantación, la actividad repelente de la mucina humana endometrial (MUC-1) juega un papel importante, teniendo una expresión extendida a lo largo del endometrio e incrementando sus niveles antes de la implantación.¹⁸ Al tomar en cuenta que la expresión y glicosilación de MUC-1 se ve afectada por el tabaquismo activo en el epitelio respiratorio, es posible que la receptividad endometrial pudiera afectarse por el mismo mecanismo al disminuir la expresión de MUC-1.^{19,20}

Otros marcadores que se han estudiado son el ligando motivo quimiocina C-X-C (CXCL12) y el factor del crecimiento fibroblástico (FGF2), que son citocinas reguladoras endometriales y marcadores de receptividad endometrial. La expresión endometrial de estos marcadores se ve disminuida en mujeres fumadoras, contribuyendo a la disminución en la receptividad endometrial.²¹ Por tanto, los cambios de expresión en estos marcadores podrían explicar la relación entre el tabaco y su efecto perjudicial en la receptividad.

Un aspecto muy importante son el flujo sanguíneo y la proliferación del endometrio, porque ambos pueden verse afectados por compuestos específicos del tabaco. En cuanto al flujo sanguíneo endometrial, el tabaquismo lo perjudica al disminuir significativamente la vascularidad endometrial y subendometrial, viéndose reflejado al afectar la intensidad del flujo durante

Cuadro 1. Efectos del tabaquismo en el factor femenino durante técnicas de reproducción asistida

Parámetro	Efecto
Reserva ovárica (CFA y AMH)	Disminuida
Dosis de gonadotropinas administrada	Aumentada
Número de ovocitos aspirado	Disminuido
Tiempo de estimulación ovárica	Aumentado
Grosor endometrial	Disminuido
Calidad ovocitaria	Disminuida
Tasa de implantación	Disminuida

el ciclo menstrual.²² Respecto a la proliferación endometrial, diversos estudios demuestran que el tabaquismo la afecta negativamente. La exposición *in vitro* a compuestos solubles del tabaco lleva a alteraciones en la molécula de adhesión plaqueta-endotelial celular (PECAM-1), inhibiendo la deciduización uterina, así como la motilidad y migración de células uterinas endoteliales.²³ Asimismo, se ha visto que el tabaco inhibe la proliferación de células endometriales a través de una vía mediada por óxido nítrico.²⁴

La combinación de estos mecanismos fisiopatológicos lleva, sin lugar a dudas, al deterioro de la función endometrial. En términos clínicos, esto pudo observarse por medio de un análisis retrospectivo en ciclos de óvulos donados, donde se encontró que las tasas de nacidos vivos en fumadores de más de 10 cigarros/día fueron significativamente menores comparado con fumadores de menos de 10 cigarros/día (34.1 vs 52.2%).²⁵ De esta manera, se demostró que fumar afecta negativamente la receptividad endometrial, independientemente de la función ovárica.

Función tubárica

La captura del óvulo por parte del infundíbulo en las trompas de Falopio es un proceso complejo que involucra la pulsatilidad de los cilios y la

adhesión del epitelio entre el ducto tubárico y el complejo del cumulus oophorus.²⁶ Una vez atrapado, el óvulo debe transportarse a través del oviducto para lograr la implantación uterina. En este contexto, es importante recalcar el papel de las proteínas procinetinas (PROK) que se encuentran en el sistema reproductivo femenino, porque se ha estudiado el papel de éstas en el control de la contractilidad de la musculatura lisa tubárica que facilita el transporte del embrión. La proteína PROK1 es la que juega el papel más importante en cuanto al funcionamiento y el tabaco altera la expresión del receptor PROK1 (PROKR1), lo que resultan en cambios de la función tubárica.^{27,28} Por tanto, al verse afectada esta proteína clave, el embarazo ectópico es una de las enfermedades asociadas que podría deberse a la afección del PROKR1.^{29,30}

Otros mecanismos por medio del que puede haber disfunción tubárica son mediante la expresión de un perfil celular anti-apoptósico (presente en biopsias de trompas de Falopio de fumadoras) y alteración en las concentraciones de estradiol tubárico, predisponiendo al microambiente a la implantación embrionaria.^{31,32} Además, la ciliogénesis tubárica se ha encontrado anormal en fumadoras al encontrarse con más frecuencia quistes de inclusión ciliares formados por ácido silíar, que es otra manera de disminución del transporte tubárico e incrementa el riesgo de un embarazo ectópico.²⁰

Por último, el complejo del cumulus oophorus también juega un papel importante en la fisiología de la captación y transporte tubárico. La secreción apropiada de la matriz extracelular y expansión del cumulus oophorus del ovocito es necesaria para la ovulación y captación de éste por el oviducto. Se ha demostrado *in vitro* que el tabaco inhibe la captación del cumulus oophorus por el oviducto, independientemente de la pulsatilidad ciliar tubárica; esta disminución en la captación puede deberse a inhibición



de la expansión, incremento en la adhesión del cumulus oophorus o a ambas (**Figura 1**).³³

Factor masculino

Efecto en la espermatogénesis y el sistema reproductor masculino

El tabaco puede tener un efecto negativo en la espermatogénesis. En primer lugar, el ADN espermático no está compactado de manera homogénea, sino que contiene una porción periférica del ADN nuclear (15%) compactado con histonas y una porción central del ADN en el núcleo interno que es una estructura cristalina altamente compactada unida a protaminas.³⁴ Parte de la fracción de histonas también se

incorpora al núcleo interno y fumar se ha asociado significativamente con anomalías en la transición histona-protamina en el espermatozoide.³⁵ Además de lo anterior, alteraciones en la compactación del ADN por las protaminas puede causar expresión genética aberrante, que resulta en arresto transcripcional o hipertranscripción, llevando a falla en la espermatogénesis.³⁶ Además, cambios en la expresión de las protaminas 1 y 2 pueden incrementar el daño en el ADN espermático y se han asociado con infertilidad masculina.³⁷ Las alteraciones hormonales también se han visto relacionadas con deterioro de la espermatogénesis. Un estudio en animales *in vivo* demostró que la exposición al tabaco puede resultar en deficiencia en la secreción de las células de Leydig y de Sertoli, lo que lleva

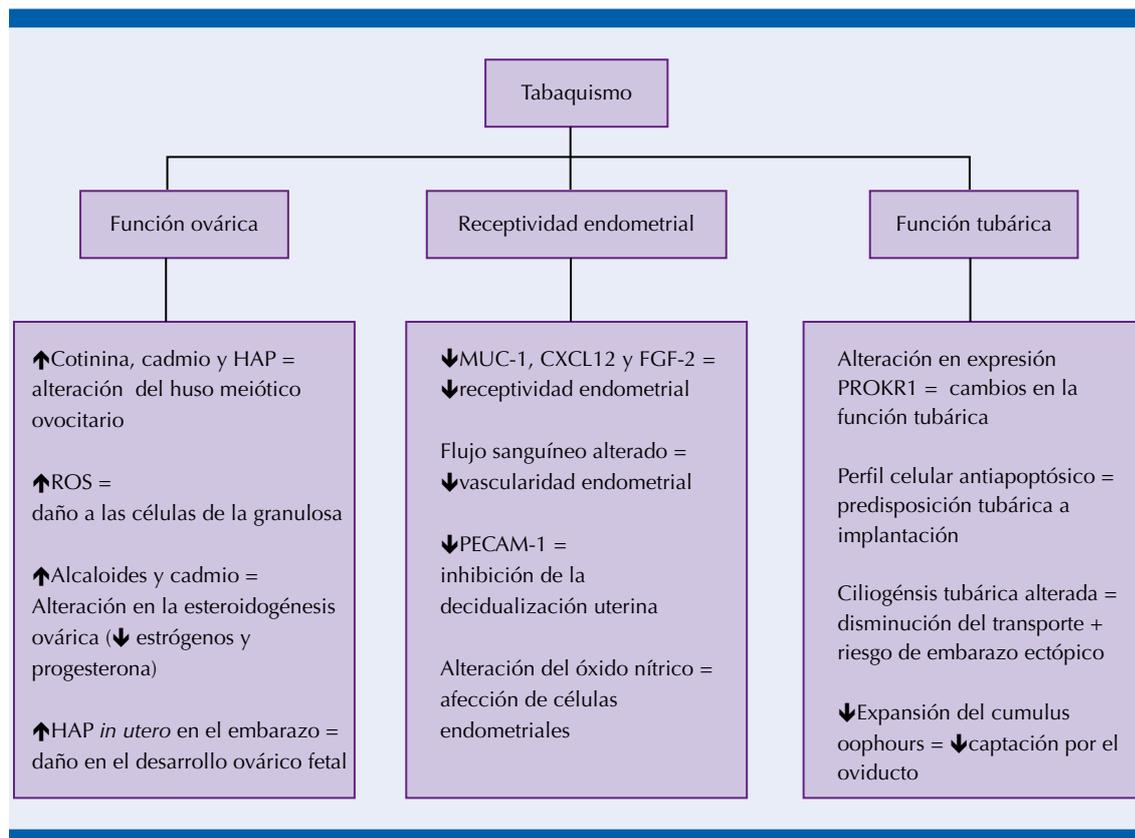


Figura 1. Fisiopatología del tabaquismo y la fertilidad femenina. ROS: especies reactivas de oxígeno; HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos.

al deterioro en la maduración epididimaria espermática.³⁸

El tabaco también puede afectar el sistema reproductor masculino en diferentes partes. En cuanto al epidídimo, se ha detectado desprendimiento de las crestas ciliadas en el semen de fumadores y se cree que estos restos pudieran derivar del revestimiento epitelial del epidídimo demostrando un efecto local del cigarro a este nivel.³⁹ También se ha visto asociación entre el tabaquismo y varicocele. El varicocele puede deberse al reflujo de productos de las glándulas adrenales, a disfunción hormonal, a estasis venosa que lleva a hipoxia testicular o a hipertermia testicular.⁴⁰ La hipoxia testicular puede ser aumentada sinérgicamente por el tabaquismo al afectar la microcirculación espermática.⁴¹ Un estudio reciente comparó el efecto del tabaco en varicocele en fumadores y no fumadores y demostró que los fumadores con varicocele tienen mayor ROS y alteración de la integridad del ADN espermático.⁴² Otra afección ampliamente asociada con el tabaquismo es la disfunción eréctil, y múltiple evidencia en la bibliografía indica que fumar empeora la disfunción eréctil, principalmente por la afección vascular al disminuir las concentraciones de óxido nítrico.⁴³

Efectos en la función espermática

La influencia del tabaquismo paterno en la fertilidad es un factor importante a tomar en cuenta. Múltiples componentes implicados en el funcionamiento del espermatozoide pueden ser directamente dañados por el tabaco llegando a afectar la fertilidad masculina. En primer lugar, los espermatozoides son células que consumen energía rápidamente y la creatina cinasa (CK) es una enzima clave en la reserva energética al participar en el sistema *buffer* de adenosín trifosfato (ATP); por consiguiente, la disminución de la actividad de CK espermática por el tabaquismo puede dañar la función espermática y asociarse con menor motilidad.⁴⁴ Además, la disminución

de CK sérica también se relaciona con menor calidad espermática, por lo que puede ser de utilidad como marcador bioquímico para evaluar la infertilidad masculina.⁴⁵ En segundo lugar, la acrosina es una proteína clave en la fertilización al permitir la penetración del óvulo tras ser liberada por el esperma. Sin embargo, la acrosina está disminuida en fumadores aun teniendo análisis de semen dentro de parámetros normales; esto podría jugar un papel importante en la fisiopatología de casos de infertilidad idiopática en pacientes fumadores.⁴⁶ Por último, los axonemas microtubulares son organelos estructurales presentes en cilios y flagelos que se encuentran afectados en fumadores y se asocian con mayor enrollamiento espermático, lo que puede deteriorar el movimiento de los flagelos.⁴⁷

Asimismo, se han estudiado diversos mecanismos que pudieran afectar la capacitación espermática dentro del aparato reproductor femenino. Un estudio demostró que el tabaco inhibe la fosforilación de proteínas espermáticas requeridas para la capacitación espermática.⁴⁸ Además, fumar puede llevar a la reducción de proteínas de unión en el glicocáliz del esperma disminuyendo su capacidad de adherirse en el aparato reproductivo femenino.⁴⁹ Por último, fumar induce inflamación local y se asocia con 48% de incremento en las concentraciones de leucocitos seminales y 107% de incremento en las de ROS seminales.⁵⁰ Las concentraciones elevadas de leucocitos afectan la fertilidad al exponer los espermias a ROS, mientras que las ROS pueden dañar el ADN espermático al llegar a concentraciones que superen la actividad antioxidante.⁵¹ Por ello, los ROS pueden llegar a contribuir a 30-80% de casos de infertilidad masculina.⁵²

Efecto del tabaco en los parámetros espermáticos

En cuanto a los parámetros espermáticos existe controversia porque a pesar de que fumar se ha



asociado con su reducción, éstos pueden permanecer en parámetros normales o no afectar el potencial de fertilidad.^{2,53} En contraste, múltiples estudios demuestran que el tabaquismo afecta la calidad del semen llegando a afectar la fertilidad masculina.^{54,55} Asimismo, dos metanálisis recientes muestran evidencia de clara afección en los parámetros espermáticos: el primer metanálisis incluyó 57 estudios observacionales demostrando que el cigarro tiene un efecto adverso en parámetros espermáticos, como volumen, cuenta total, densidad y motilidad progresiva.⁵⁶ El segundo metanálisis que incluyó 20 estudios y 5865 participantes demostró que fumar se asoció con reducción promedio en el conteo, motilidad y morfología espermáticos.⁵⁷

Por otra parte, la reducción en los parámetros espermáticos también se puede acompañar de alteraciones en otros parámetros. Al comparar fumadores y no fumadores, un estudio demostró reducción significativa en el conteo espermático, motilidad progresiva y porcentaje mayor de formas anormales en hombres fumadores. Los fumadores también tuvieron afección en la condensación de la cromatina y viabilidad espermática.⁵⁸ Otro estudio también demostró que la disminución de la calidad del semen se correlaciona con mayor fragmentación del ADN y menor expresión de la cinasa reguladora del ciclo 1 (Chk1), llevando a menor reparación espermática e incremento en la apoptosis.⁵⁹ Esto podría reflejar la existencia de disfunción espermática sumada a la alteración de la espermatobioscopia, incluso a niveles subnormales. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar que el tabaquismo afecte directamente la fertilidad masculina (**Figura 2**).

Efecto en las técnicas de reproducción asistida

Factor femenino

Al conocer los diferentes mecanismos por los que el tabaco afecta el sistema reproductor fe-

menino y masculino, resulta importante saber si las técnicas de reproducción asistida (TRA) son capaces de mejorar la fertilidad en la pareja. Al evaluar a la paciente apta para someterse a técnicas de reproducción asistida es esencial evaluar la reserva ovárica. Los estudios han demostrado que las fumadoras activas tienen disminución de la reserva ovárica, lo que se ve reflejado en disminución del conteo folicular antral (CFA) y de la hormona antimülleriana sérica (AMH), lo que lleva a peor pronóstico en ciclos de reproducción asistida.⁶⁰ Otros estudios muestran que las concentraciones de FSH están elevadas o aumentan a medida que se incrementa el número de años fumando.¹⁰ Estos marcadores de baja reserva se reflejan en el número de ovocitos aspirados, que se ha visto que es menor en fumadoras.⁶¹ Sin embargo, el aumento en la dosis de gonadotropinas administrada y en el tiempo de la estimulación ovárica podría compensar los efectos negativos del tabaco en la reserva ovárica permitiendo obtener un número de ovocitos similar entre fumadoras y no fumadoras.⁶²

La calidad ovocitaria también se ve afectada en fumadoras durante las técnicas de reproducción asistida, porque se ha comprobado que el tabaco altera el huso meiótico de los ovocitos llevando a mayor incidencia de diplodías y triploidías en fumadoras.⁶³

Existe incluso mayor controversia en los resultados que evalúan las tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida. En fumadoras, los estudios han demostrado asociación con menores tasas de fertilización⁶⁴ y embarazo.^{60,65} Sin embargo, otros estudios discrepan con esa asociación al mostrar resultados opuestos, sin encontrar diferencias significativas en fumadoras en las tasas de fertilización y embarazo.⁶⁶ Por ello, se requerirán mayores estudios para poder saber si en verdad el tabaquismo afecta las tasas de éxito.

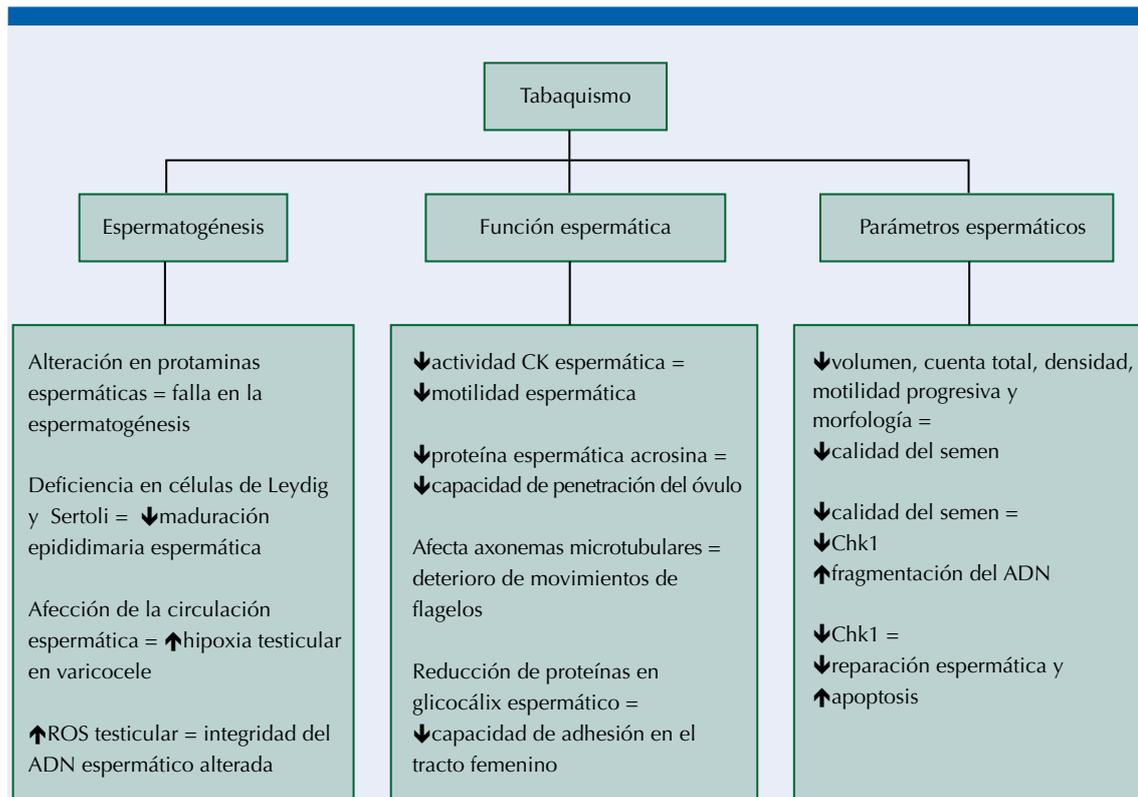


Figura 2. Fisiopatología del tabaquismo y la fertilidad masculina. Chk: cinasa reguladora del ciclo 1; CK: creatina cinasa.

En cuanto a la calidad embrionaria, estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que el humo del tabaco no afecta la tasa del desarrollo embrionario.⁶⁷ No obstante, modelos animales *in vivo* demuestran que el tabaco induce estrés oxidativo, acortamiento de telómeros y apoptosis, lo que afecta el desarrollo embrionario.⁶⁸ En términos clínicos, se podría poner en duda la calidad embrionaria en fumadoras, porque las tasas de implantación se han encontrado disminuidas⁶¹ y las tasas de aborto aumentadas.⁶⁵

Por último, el grosor endometrial en pacientes fumadoras ha mostrado ser significativamente menor que en pacientes no fumadoras el día de la transferencia.²³

A pesar de la controversia existente en los diferentes estudios y parámetros usados para evaluar las técnicas de reproducción asistida, es claro el efecto del tabaco en el sistema reproductivo femenino. Por ello, las técnicas de reproducción asistida no parecen ser capaces de superar la reducción en la fertilidad de mujeres fumadoras por el efecto significativamente negativo del tabaco.^{6,7}

Factor masculino

En cuanto al factor masculino, recientemente se demostró que entre los hombres ex-fumadores, cada año posterior a la interrupción del cigarro disminuye el riesgo de fracaso de las técnicas de



reproducción asistida en 4%, particularmente en las tasas de embarazo clínico y de nacidos vivos.⁶⁹

La edad también parece jugar un papel importante en hombres fumadores, porque hay disminución de probabilidad de 2.4% de lograr un embarazo con cada año de aumento en la edad.⁷⁰ También se ha demostrado que los resultados en ICSI y en FIV pueden verse alterados en fumadores. En un estudio en el que 300 parejas participaron en 415 ciclos (ICSI: 202, FIV: 213), la tasa de embarazo clínico en el grupo de ICSI con pareja masculina fumadora fue de 22% y en pareja masculina no fumadora de 38%; resultados similares se observaron en FIV, con 18 vs 32%, respectivamente.⁷¹

También se ha estudiado la relación entre el factor masculino y la calidad embrionaria. Los embriones formados a partir de la fertilización con espermatozoides de hombres fumadores tienen concentraciones más altas de aductos de ADN.⁷² Esto sugiere que fumar puede causar lesiones del ADN que pueden transmitirse al cigoto, con el potencial de alterar la viabilidad embrionaria o inducir mutaciones si éste no lo repara adecuadamente. A pesar de la controversia, múltiples estudios demuestran la asociación entre fumadores y disminución en las tasas de éxito en técnicas de reproducción asistida, lo que sugiere que el tabaquismo masculino sí parece tener un efecto negativo en ellos.⁷⁰

Efecto dosis-dependiente

Es importante insistir en el efecto dosis-dependiente del tabaco en la fertilidad porque en múltiples estudios se ha encontrado que el efecto negativo del tabaquismo depende de la cantidad de cigarrillos fumados.

En el sistema reproductor femenino se ha confirmado esta relación de diferentes maneras. Por una parte se ha encontrado que las con-

centraciones de cotinina en el líquido folicular se correlacionan con el número de cigarrillos fumados.⁸ Además, en un estudio prospectivo que incluyó a 166 pacientes en su primer ciclo de FIV se encontró que las concentraciones foliculares y séricas de cotinina se relacionaban con el número de cigarrillos fumados, teniendo menor número de ovocitos aspirados en el grupo fumador con concentración de cotinina folicular ≥ 10 ng/mL.⁶¹

En cuanto al endometrio, un estudio encontró que tras ciclos de óvulos donados, las fumadoras de 10 o más cigarrillos al día tuvieron menores tasas de nacido vivo en comparación con el grupo que fumaba menos de 10 cigarrillos.²⁵ Esto sugiere que el efecto negativo del tabaco parece tener un umbral que, al superarse, empieza a afectar de manera importante la fertilidad. En contraste, un estudio no encontró diferencia en los resultados de FIV entre fumadoras y no fumadoras; sin embargo, el grupo de fumadoras en su mayoría reportó consumir menos de 10 cigarrillos al día, por lo que refuerza la idea del efecto dosis-dependiente del tabaco.⁷³

Además, se ha visto que las concentraciones basales de FSH se incrementan con el número de años fumando.¹⁰ Por último, un estudio con 156 mujeres en las que se realizó FIV se encontró que el grupo de fumadoras de más de 15 cigarrillos al día tuvieron mayor número de aneuploidías en los ovocitos no fertilizados.⁶³

En el sistema reproductor masculino, también diversos estudios han encontrado la relación dosis-dependiente del tabaco y su efecto en la fertilidad. Un estudio analizó el efecto fumador del hombre en 7025 parejas, lo que demuestra que el incremento del riesgo de infertilidad aumentaba en el grupo que fumaba de 11 a 20 cigarrillos al día.⁷⁴ Asimismo, se encontró una relación dosis-dependiente entre fumadores de 11-20 cigarrillos al día y las concentraciones

Cuadro 2. Efectos dosis-dependiente en la fertilidad

	Número de cigarrillos fumados al día	Efecto
Factor femenino	≥ 10	Menores tasas de nacido vivo (fumadoras en ciclos de óvulos donados)
	> 15	Mayor número de aneuploidía ovocitaria
Factor masculino	11-20	Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-testículo
	≥ 10	Reducción de la concentración espermática
	≥ 10	Afectación de la morfología y motilidad espermática

de testosterona, LH y la tasa de LH y testosterona libre al encontrarse elevadas; también se encontraron elevadas las concentraciones de FSH e inhibina B, con lo que estas alteraciones hormonales podrían afectar el eje hipotálamo-hipófisis-testículo.⁷⁵

En los análisis de los parámetros espermáticos, se ha visto que fumar ≥ 10 cigarrillos al día reduce la concentración espermática en 13-17%.³⁸ De manera similar, el efecto sinérgico negativo del tabaco en pacientes con varicocele es significativo cuando fuman ≥ 10 cigarrillos al día afectando la morfología y motilidad espermática.⁷⁶ En conjunto, estos estudios demuestran y confirman el efecto negativo dosis-dependiente del tabaco a diferentes niveles del sistema reproductor masculino y femenino.

CONCLUSIONES

Es claro el efecto negativo que puede tener el tabaquismo en el sistema reproductor femenino y

masculino, contribuyendo de manera importante a la infertilidad en la pareja. El efecto negativo en la mujer se ve reflejado en la afección de los tres componentes principales implicados en la fisiología reproductiva femenina: la calidad y maduración ovocitaria, la función tubárica de transporte y la receptividad endometrial. Pruebas claras de ello son el hecho de que la menopausia ocurra uno a cuatro años antes en mujeres fumadoras debido a la pérdida folicular acelerada y que tengan menores tasas de nacido vivo en ciclos de óvulos donados.

Asimismo, en el hombre el tabaquismo se ha asociado con daño directo en la función biológica del espermatozoide afectando su genética y capacidad de fertilización; además, la espermatogénesis y la función de los órganos reproductores masculinos se ven dañados por el tabaquismo. Por ello, en los últimos años se ha insistido en la importancia de que las ROS pueden contribuir hasta en 30-80% de los casos de infertilidad masculina.

Los tratamientos de reproducción asistida no parecen ser suficientes para evitar el daño causado por el tabaquismo, porque la evidencia también demuestra que el tabaquismo se asocia con menores tasas de éxito. Por último, es importante recalcar el efecto dosis-dependiente que puede tener el tabaquismo en la fertilidad. Debido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto al tiempo de llevar fumando y número de cigarrillos fumados, es difícil establecer un umbral “seguro” donde se pudiera pensar que el tabaquismo no tiene repercusión en el sistema reproductor femenino o masculino. Sin embargo, es claro que entre mayor sea el tiempo fumando y el número de cigarrillos fumados, mayor será el efecto negativo y la probabilidad de que la pareja tenga problemas de fertilidad.

Por tanto, a las parejas en edad reproductiva en busca de un embarazo debe recalcarse la



importancia de dejar de fumar y más aún a las parejas que ya manifiestan infertilidad.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Tobacco 2018.
- Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(6):1400-1406.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183-192.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5(2):54-65.
- Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014;179(7):807-823.
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):31-44.
- Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol* 2018.
- Benedict MD, Missmer SA, Vitonis AF, Cramer DW, Meeker JD. Cotinine concentrations in follicular fluid as a measure of secondhand tobacco smoke exposure in women undergoing *in vitro* fertilization: inter-matrix comparisons with urine and temporal variability. *Chemosphere* 2011;84(1):110-116.
- Bloom MS, Kim K, Kruger PC, et al. Associations between toxic metals in follicular fluid and *in vitro* fertilization (IVF) outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(12):1369-1379.
- Firns S, Cruzat VF, Keane KN, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:134.
- Budani MC, Carletti E, Tiboni GM. Cigarette smoke is associated with altered expression of antioxidant enzymes in granulosa cells from women undergoing *in vitro* fertilization. *Zygote* 2017;25(3):296-303.
- Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011;142(5):633-646.
- Samuel JB, Stanley JA, Princess RA, Shanthi P, Sebastian MS. Gestational cadmium exposure-induced ovotoxicity delays puberty through oxidative stress and impaired steroid hormone levels. *J Med Toxicol* 2011;7(3):195-204.
- Kazemi A, Ramezanzadeh F, Esfahani MH, Saboor-Yaraghi AA, Nejat S, Rahimi-Forooshani A. Impact of environmental tobacco smoke exposure in women on oxidative stress in the antral follicle and assisted reproduction outcomes. *J Res Med Sci* 2013;18(8):688-694.
- Fowler PA, Childs AJ, Courant F, et al. *In utero* exposure to cigarette smoke dysregulates human fetal ovarian developmental signalling. *Hum Reprod* 2014;29(7):1471-1489.
- Ye X, Skjaerven R, Basso O, et al. In utero exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females. *Hum Reprod* 2010;25(11):2901-2906.
- Tawfik H, Kline J, Jacobson J, et al. Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition. *Menopause* 2015;22(10):1076-1083.
- Adnane M, Meade KG, O'Farrelly C. Cervico-vaginal mucus (CVM) - an accessible source of immunologically informative biomolecules. *Vet Res Commun* 2018;42(4):255-263.
- Zhang L, Gallup M, Zlock L, Chen YT, Finkbeiner WE, McNamara NA. Pivotal role of MUC1 glycosylation by cigarette smoke in modulating disruption of airway adherens junctions *in vitro*. *J Pathol* 2014;234(1):60-73.
- Nio-Kobayashi J, Abidin HB, Brown JK, Iwanaga T, Horne AW, Duncan WC. Cigarette smoking alters sialylation in the Fallopian tube of women, with implications for the pathogenesis of ectopic pregnancy. *Mol Reprod Dev* 2016;83(12):1083-1091.
- Sahin Ersoy G, Zhou Y, Inan H, Taner CE, Cosar E, Taylor HS. Cigarette Smoking Affects Uterine Receptivity Markers. *Reprod Sci* 2017;24(7):989-995.
- Gnecco JS, Ding T, Smith C, Lu J, Bruner-Tran KL, Osteen KG. Hemodynamic forces enhance decidualization via endothelial-derived prostaglandin E2 and prostacyclin in a microfluidic model of the human endometrium. *Hum Reprod* 2019;34(4):702-714.
- Heger A, Sator M, Walch K, Pietrowski D. Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78(1):78-82.
- Khorram O, Han G, Magee T. Cigarette smoke inhibits endometrial epithelial cell proliferation through a nitric oxide-mediated pathway. *Fertil Steril* 2010;93(1):257-263.
- Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007;22(2):543-547.
- Tosti E, Ménéz Y. Gamete activation: basic knowledge and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2016;22(4):420-439.
- Traboulsi W, Brouillet S, Sergent F, et al. Prokineticins in central and peripheral control of human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;24(2):73-81.
- Shaw JL, Denison FC, Evans J, et al. Evidence of prokineticin dysregulation in fallopian tube from women with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2010;94(5):1601-1608.e1601.
- Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2009;2009.
- Shaw JL, Oliver E, Lee KF, et al. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic

- AChRalpha-7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2010;177(5):2509-2515.
31. Horne AW, Brown JK, Nio-Kobayashi J, et al. The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube. *PLoS One* 2014;9(2):e89400.
 32. Shao R, Zou S, Wang X, et al. Revealing the hidden mechanisms of smoke-induced fallopian tubal implantation. *Biol Reprod* 2012;86(4):131.
 33. Ezzati M, Djahanbakhch O, Arian S, Carr BR. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J Assist Reprod Genet* 2014;31(10):1337-1347.
 34. Cao X, Cui Y, Zhang X, et al. Proteomic profile of human spermatozoa in healthy and asthenozoospermic individuals. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):16.
 35. Yu B, Qi Y, Liu D, et al. Cigarette smoking is associated with abnormal histone-to-protamine transition in human sperm. *Fertil Steril* 2014;101(1):51-57.e51.
 36. Chen X, Li X, Guo J, Zhang P, Zeng W. The roles of microRNAs in regulation of mammalian spermatogenesis. *J Anim Sci Biotechnol* 2017;8:35.
 37. García-Rodríguez A, Gosálvez J, Agarwal A, Roy R, Johnston S. DNA damage and repair in human reproductive cells. *Int J Mol Sci* 2018;20(1).
 38. Esakky P, Moley KH. Paternal smoking and germ cell death: A mechanistic link to the effects of cigarette smoke on spermatogenesis and possible long-term sequelae in offspring. *Mol Cell Endocrinol* 2016;435:85-93.
 39. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health* 2015;33(3):143-160.
 40. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl* 2016;18(2):186-193.
 41. Sunanda P, Panda B, Dash C, Ray PK, Padhy RN, Routray P. Prevalence of abnormal spermatozoa in tobacco chewing sub-fertile males. *J Hum Reprod Sci* 2014;7(2):136-142.
 42. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, et al. Effect of smoking on the functional aspects of sperm and seminal plasma protein profiles in patients with varicocele. *Hum Reprod* 2012;27(11):3140-3149.
 43. Kovac JR, Labbate C, Ramasamy R, Tang D, Lipshultz LI. Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia* 2015;47(10):1087-1092.
 44. Ghaffari MA, Rostami M. The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm. *Int J Fertil Steril* 2013;6(4):258-265.
 45. Wahab Azize S, Hasan Kadhim N. Effect of men infertility on serum creatine kinase activity. *Journal of Babylon University, Pure and Applied Sciences* 2018;Vol. (26) (No. (2)).
 46. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl* 2015;17(6):954-960.
 47. Yeung CH, Tüttelmann F, Bergmann M, Nordhoff V, Vorona E, Cooper TG. Coiled sperm from infertile patients: characteristics, associated factors and biological implication. *Hum Reprod* 2009;24(6):1288-1295.
 48. Shrivastava V, Marmor H, Chernyak S, Goldstein M, Feliciano M, Vigodner M. Cigarette smoke affects post-translational modifications and inhibits capacitation-induced changes in human sperm proteins. *Reprod Toxicol* 2014;43:125-129.
 49. Rick P. Impacts of Smoking on the Glycocalyx of human spermatozoa. *J Urol* 2017;Volume 197(Issue 4):88-89.
 50. Alahmar AT. Role of oxidative stress in male infertility: An updated review. *J Hum Reprod Sci* 2019;12(1):4-18.
 51. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol* 2018;16(1):35-43.
 52. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(8):470-485.
 53. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a Dutch population-based birth-cohort study: the GECKO Drenthe study. *Hum Reprod* 2012;27(2):583-593.
 54. Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, et al. Tobacco smoking is associated with decreased semen quality. *Reprod Health* 2016;13(1):90.
 55. Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Gupta YK, Chaturvedi PK. Correlation between lead and cadmium concentration and semen quality. *Andrologia* 2015;47(8):887-891.
 56. Li Y, Lin H, Cao J. Association between socio-psychobehavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95(1):116-123.
 57. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* 2016;70(4):635-645.
 58. Mostafa RM, Nasrallah YS, Hassan MM, Farrag AF, Majzoub A, Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia* 2018;50(3).
 59. Cui X, Jing X, Wu X, Wang Z, Li Q. Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm. *Mol Med Rep* 2016;14(1):753-761.
 60. Freour T, Masson D, Dessolle L, et al. Ovarian reserve and *in vitro* fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(4):1177-1182.
 61. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010;93(1):89-95.
 62. Petanovski Z, Dimitrov G, Aydin B, et al. Impact of active female smoking on controlled ovarian stimulation in intracytoplasmic sperm insemination cycles. *Med Glas (Zenica)* 2012;9(2):273-280.



63. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Aschengrau A, Wise LA. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Hum Reprod* 2019;34(3):558-567.
64. Amaral MEB, Ejzenberg D, Wajman DS, et al. Risk factors for inadequate response to ovarian stimulation in assisted reproduction cycles: systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(1):19-28.
65. Ben-Haroush A, Ashkenazi J, Sapir O, Pinkas H, Fisch B, Farhi J. High-quality embryos maintain high pregnancy rates in passive smokers but not in active smokers. *Reprod Biomed Online* 2011;22(1):44-49.
66. Gruber I, Just A, Birner M, Lösch A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008;90(4):1249-1252.
67. Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:106-110.
68. Huang J, Okuka M, McLean M, Keefe DL, Liu L. Effects of cigarette smoke on fertilization and embryo development *in vivo*. *Fertil Steril* 2009;92(4):1456-1465.
69. Vanegas JC, Chavarro JE, Williams PL, et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. *Fertil Res Pract* 2017;3.
70. McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of *in vitro* fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ* 2016;355:i5735.
71. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, et al. Male smokers have a decreased success rate for *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1550-1554.
72. Sipinen V, Laubenthal J, Baumgartner A, et al. *In vitro* evaluation of baseline and induced DNA damage in human sperm exposed to benzo[a]pyrene or its metabolite benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide, using the comet assay. *Mutagenesis* 2010;25(4):417-425.
73. Wright KP, Trimarchi JR, Allsworth J, Keefe D. The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2006;21(11):2930-2934.
74. Yang F, Li L, Chen JP, et al. Couple's infertility in relation to male smoking in a Chinese rural area. *Asian J Androl* 2017;19(3):311-315.
75. Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):3.
76. Mohamad Al-Ali B, Eredics K. Synergistic effects of cigarette smoking and varicocele on semen parameters in 715 patients. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129(13-14):482-486.