

HÁBITOS TÓXICOS Y REPRODUCCIÓN

B. Acevedo, M.A. Manzanares, D. Manau, M.A. Chávez

INTRODUCCIÓN

Los factores de vida modificables pueden contribuir a mejorar las posibilidades de concebir de la pareja estéril. Por tanto, el asesoramiento sobre estilos de vida saludables se hace necesario en estos pacientes.

Determinados hábitos tóxicos como el consumo de café, tabaco, alcohol y drogas, puede afectar a la capacidad reproductiva humana y a sus resultados gestacionales. En este capítulo, evaluaremos los efectos de estas sustancias sobre la fertilidad, según la literatura.

CAFÉ

El café es una bebida ampliamente consumida debido a su efecto estimulante por la acción de la cafeína. Cada taza de café contiene 85-110 mg de cafeína y según la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU, la ingesta normal de cafeína del orden de unos 300 mg/día no implica riesgos para la salud. A pesar de estas afirmaciones, en los últimos años multitud de artículos han intentado evaluar si el consumo de cafeína está implicado o no en la mayor dificultad para conseguir gestación, así como en aborto, anomalías en el feto o repercusión sobre la gestación.

Café y fertilidad

En 1988 se publicó el primer estudio que sugería una posible relación entre el consumo de cafeína y la infertilidad, alegando que el consumo de tan sólo 100 mg/día podía retrasar la concepción¹, pero

trabajos posteriores publicados no apoyan esta hipótesis², mientras que otros muestran asociación si el consumo excedía los 300-500 mg. Es difícil evaluar estos estudios por cuestiones metodológicas porque unos miden cantidad ingerida de café y otros de cafeína; además, los resultados pueden estar sesgados, ya que muchas mujeres que consumen café, también fuman o beben alcohol. Por tanto, no hay pruebas convincentes que demuestren que el consumo de cafeína aumente el riesgo de cualquier adversidad reproductiva.

En cuanto al consumo de cafeína y los resultados en técnicas de reproducción asistida, Klonoff-Cohen³ no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a calidad espermática, recuperación ovocitaria, fecundación, tasa de implantación o gestación en 221 parejas sometidas a FIV. En 2010 se publicó otro trabajo al respecto, donde se midieron los niveles de cafeína en líquido folicular y en el suero de mujeres sometidas a FIV, donde el consumo medio de cafeína fue de unos 455 mg/día y aunque el número de ovocitos recuperado y de embriones de buena calidad fue menor, no hubo diferencias en las tasas de gestación respecto a mujeres no consumidoras⁴.

En el varón, no hay evidencia de que el consumo de cafeína sea causa de infertilidad ni de que tenga repercusión en la calidad espermática. Los estudios publicados sobre el efecto de la cafeína en la fragmentación del DNA espermático son limitados y contradictorios⁵.

Café y gestación

Una publicación polémica⁶ en 2008 sugería que la vasodilatación en las arterias uterinas provocada por la ingesta de 200 mg/día o más de cafeína podía inducir abortos espontáneos en mujeres gestantes. Pero otros estudios con buena metodología, no parecen encontrar esta asociación cuando el consumo no excede de los 200-300 mg/día⁷.

Estudios animales indicaron que la cafeína a altas dosis es teratogénica, sin embargo, esto no se ha demostrado en el feto humano.

Estudios observacionales comparativos encuentran que la cafeína puede producir bajo peso al nacer, CIR e incluso mortinatalidad. Sin embargo, no existen pruebas suficientes para evaluar el efecto de la cafeína sobre los resultados fetales, neonatales y maternos.

En conclusión, el consumo moderado de cafeína no parece alterar la capacidad reproductiva ni los resultados en técnicas de reproducción asistida. Probablemente, no exista aumento de riesgo de aborto si el consumo de cafeína no excede los 200 mg/día. Tampoco hay unanimidad sobre si se debe aconsejar a la mujer gestante evitar su ingesta porque no está claro que deteriore los resultados gestacionales, pero no obstante, la mayoría de las sociedades aconsejan limitar su uso.

ALCOHOL

El alcohol es una bebida socialmente aceptada, pero con múltiples efectos adversos sobre diferentes órganos. De la misma manera, afecta al aparato genital y la función reproductiva. La ingesta excesiva de alcohol en la mujer cursa con amenorrea, disminución del tamaño ovárico, ausencia del cuerpo lúteo con esterilidad asociada y mayor riesgo de aborto. En el varón genera atrofia testicular con reducción de túbulos seminíferos y pérdida de células espermáticas. Se desconoce la cantidad específica de alcohol y el momento concreto de vulnerabilidad en la función reproductiva y la edad gestacional. Es difícil establecer qué cantidad de alcohol es perjudicial para la fertilidad.

Hakim en 1998 evidenció que la tasa más alta de concepción correspondía a aquellas mujeres que no consumían alcohol ni tabaco y tomaban menos de una taza de café al día⁸. Otro trabajo sueco⁹ concluyó que la ingesta excesiva de alcohol (más de 140 gr/día) se relacionaba con una mayor probabilidad de ser sometidos a un estudio de fertilidad, demostrando que existía una relación dosis-respuesta entre el nivel de consumo de alcohol y problemas de fertilidad. En consonancia, Henderson sugiere que el consumo leve-moderado de alcohol (menos de 25 gr/día) es aceptable, dada la falta de pruebas convincentes sobre desenlaces adversos, aunque debido a deficiencias

metodológicas no se llegó a afirmar que ese nivel de consumo fuera seguro¹⁰.

Alcohol y fertilidad

Es bien sabido que el consumo de alcohol tiene consecuencias negativas para la función reproductiva de la mujer, habiéndose demostrado en estudios animales que altera la pubertad femenina y el crecimiento óseo, por cambios hormonales que activan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Los mecanismos por los que el alcohol puede afectar a la concepción no están claros, pero parece que induce un aumento de estrógenos, que disminuye la secreción de FSH, reduce la foliculogénesis y por tanto, inhibe la ovulación. También parece tener un efecto directo y negativo sobre la maduración ovocitaria, el desarrollo del blastocisto y la implantación, y en consecuencia, predispone a peores resultados en técnicas de reproducción asistida, según algunos autores^{9,11}. Otro mecanismo implicado es el estrés oxidativo, que favorece la reducción de antioxidantes y por tanto, aumenta la producción de radicales libres, provocando daño en las membranas celulares, DNA y apoptosis.

Alcohol y gestación

El alcohol es el teratógeno conocido más común que afecta, como hemos visto, a múltiples órganos y que puede provocar daño fetal por diversos mecanismos. En algunas revisiones se advierte que pequeñas cantidades de alcohol pueden generar problemas de comportamiento, atención o de dependencia futura al alcohol, si bien es cierto que los efectos prenatales más graves provienen del consumo excesivo.

El alcohol influye en el retraso del crecimiento fetal por vasoconstricción placentaria, hecho que se potencia si se suma el efecto de la nicotina. Además en estudios animales, se comprobó que el consumo de alcohol puede provocar parto prematuro por aumento de la síntesis de prostaglandinas, sobre todo en mujeres que consumen más de 2 bebidas al día (1 bebida=12,5 gr). En otros trabajos recientes¹⁰ no

se observó un aumento significativo de riesgo de prematuridad con el consumo de hasta 72 gr/día.

En cuanto a la infección neonatal es menos discutible el efecto del consumo materno de alcohol. El riesgo mayor de sepsis neonatal parece deberse a que el alcohol está implicado en alteraciones del desarrollo de los linfocitos B y T. La mortalidad en niños menores de 1 año y el síndrome de muerte súbita del lactante es más elevada en hijos de madres alcohólicas, aunque es difícil de establecer si estas tasas guardan relación con las anomalías en los niños o con el entorno social inestable en el que se cría.

Por último, el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) es la principal causa de discapacidad mental en Occidente y se debe al consumo excesivo de alcohol durante el embarazo. En consecuencia, con todos estos datos, podemos decir que existen pruebas suficientes para recomendar a las parejas que tratan de quedarse embarazadas que deben limitar e incluso, abstenerse de consumir alcohol durante la concepción y durante el embarazo, aunque es evidente que el consumo leve de alcohol no se ha demostrado que afecte negativamente a la fertilidad.

DROGAS

Cannabis

Es la droga más comúnmente utilizada. El principio activo es el delta-9-tetrahidrocanabinol(THC). Se puede presentar en tres formas para su consumo: marihuana, hachís y aceite de hachís. Puede consumirse por vía respiratoria u oral.

Cannabis y fertilidad

En estudios animales, el THC actúa como anovulatorio, debido a su potente acción antigonadotrópica, aunque la ovulación se reestablece por completo a los 6 meses de suspender su uso. En mujeres consumidoras (al menos 3 veces/semana) se ha observado mayores tasas de anovulación e insuficiencia del cuerpo lúteo¹². En el varón, el

consumo de marihuana al menos 4 veces/semana también produce alteraciones reproductivas, que se traducen en disminución en el volumen seminal, número de espermatozoides y movilidad progresiva. No se ha demostrado alteración de la morfología¹³.

Existe un estudio¹⁴ sobre los efectos del consumo de marihuana en los resultados de fecundación in vitro. En dicho trabajo se evidenció que en mujeres con consumo importante de marihuana, el número de ovocitos recuperados era un 25% inferior y se transfirió un embrión menos que en mujeres no consumidoras o con consumo leve.

Cannabis y gestación

No se ha demostrado una asociación consistente entre el consumo de cannabis y el riesgo de aborto en humanos, aunque algunos estudios experimentales en animales apuntan a un aumento del riesgo.

Los resultados de estudios que investigan la relación entre el consumo de cannabis y los efectos sobre el feto son confusos. La mayoría de ellos no ha encontrado asociación entre el consumo y malformaciones mayores o menores; algunos apuntan a una mayor frecuencia de bajo peso al nacer.

Cocaína

La cocaína es un alcaloide extraído de la planta de la coca, que se suele mezclar con otras sustancias (adulterantes), por lo que su pureza puede oscilar entre un 5 y un 50%. Se puede consumir por vía inhalatoria o intravenosa. Es la segunda droga ilegal más consumida entre hombres y mujeres en edad reproductiva.

Cocaína y fertilidad

Las mujeres consumidoras de cocaína parecen tener un riesgo aumentado de padecer infertilidad por factor tubárico, como resultado de una mayor incidencia de ETS¹⁵. Aunque no existen publicaciones sobre el efecto de la cocaína en la calidad ovocitaria, en experimentación animal se ha podido comprobar que produce anomalías en la morfología

del folículo y que en la estimulación ovárica se requieren mayores dosis de gonadotropinas, el reclutamiento folicular es menor y los niveles de estrógenos y progesterona están disminuidos¹⁶. En varones, el uso de cocaína durante 5 o más años se asocia con oligoastenoteratozoospermia¹⁷.

Cocaína y gestación.

La cocaína se asocia a mayor riesgo de parto prematuro, rotura prematura de membranas, abrupcio placentae y CIR. Los mecanismos implicados probablemente sean la vasoconstricción placentaria, el aumento de la contractilidad uterina y el incremento de la tensión arterial. En cuanto a los efectos sobre el feto, el hallazgo más frecuente es la alteración del crecimiento, pero también puede producir alteraciones cardiovasculares, respiratorias, muerte súbita, enterocolitis necrotizante, lesiones isquémicas y hemorrágicas cerebrales,...

Heroína y opiáceos

La heroína es un derivado de la morfina que se extrae del opio.

Heroína y fertilidad

Está descrito hipogonadismo hipogonadotropo en mujeres consumidoras de heroína¹⁸. Esto se traduce en amenorrea, oligomenorrea y disfunción sexual. En el varón, la supresión de la GnRH y LH produce disminución de testosterona. Se observa alteración del número, morfología y movilidad de los espermatozoides, así como disminución de la libido y disfunción eréctil

Heroína y gestación

Está claramente aumentado el riesgo de aborto en mujeres consumidoras. En la gestación, está incrementado el riesgo de parto pretérmino, el riesgo de pérdida de bienestar fetal y la infección neonatal. Los recién nacidos tienen alta probabilidad de padecer síndrome de abstinencia.

TABAQUISMO

El tabaco contiene más de 4.000 componentes, algunos de ellos tóxicos, como la nicotina, el cadmio y los hidrocarburos policíclicos aromáticos. Los efectos del tabaco parecen ser dosis-dependientes y reversibles al dejar el consumo y su acción sobre la fertilidad no es bien conocida, aunque existe gran cantidad de estudios al respecto.

Tabaco y fertilidad

Encontramos resultados contradictorios entre diferentes autores sobre si el consumo de tabaco ejerce un efecto negativo o no sobre la fertilidad. El European Group on Infertility and Subfertility (1996)¹⁹ con más de 4.000 parejas incluidas en su estudio objetivó una disminución de la fertilidad en la mujer (menos gestaciones y más tiempo para conseguirlas) pero no en el varón. Otros autores señalan que el consumo de tabaco altera la calidad seminal, aunque no de forma significativa.

Múltiples estudios demuestran la presencia de cotinina, principal metabolito de la nicotina, en el liquido folicular de mujeres fumadoras activas en concentraciones superiores a las fumadoras pasivas y en éstas, superior a las no fumadoras. Esto sugiere que se genera un ambiente nocivo para el crecimiento folicular y la maduración del ovocito.

En los ciclos de FIV, los estudios realizados también son contradictorios. Algunos autores describen un mayor requerimiento de dosis de gonadotropinas, menor nivel de estradiol, una menor recuperación ovocitaria o menor tasa de gestación²⁰, frente a otros trabajos que no encuentran diferencias²¹. También se ha investigado el efecto del tabaco sobre la receptividad uterina, utilizando el modelo de donación de ovocitos, encontrándose una menor tasa de gestación en receptoras fumadoras de más de 10 cigarros/día (34%) en comparación con las de menos de 10/día (52%)²².

En algunos trabajos, las pacientes fumadoras presentan peores resultados en los tratamientos de FIV, encontrando que las pacientes

fumadoras necesitan el doble de intentos que las no fumadoras para conseguir gestación. Waylen²³ observó que hay menos embarazos clínicos y menor tasa de niño nacido vivo, además de mayor tasa de aborto y embarazo ectópico, pero no halló diferencias en las tasas de fecundación.

Se ha descrito una alteración de la capacidad seminal (disminución de la movilidad y de las formas normales) en el varón fumador, que se relaciona con los efectos del estrés oxidativo, sugiriéndose que el aumento de radicales libres generado por el tabaco puede producir alteraciones del DNA, deleciones y mutaciones²⁴, pero otros autores como Klonoff-Cohen, no constatan estos resultados.

En definitiva, aunque es necesaria más evidencia, no puede negarse una relación de causalidad del tabaco en la esterilidad, que es dosis-dependiente y que revierte al abandonar el hábito del tabaco.

Tabaco y gestación

En fetos de mujeres fumadoras tras interrupciones legales, se han encontrado menor número de ovogonias y células somáticas, sugiriendo un efecto precoz, irreversible y deletéreo del tabaquismo materno²⁵. El tabaco puede producir daño en la espermatogénesis y en la esteroidogénesis.

El consumo de tabaco por encima de los 20 cigarros/día se asocia a un mayor riesgo de gestación ectópica que en mujeres fumadoras de menor cantidad, probablemente por el efecto negativo sobre la funcionalidad de la trompa (alteración de la movilidad, efecto tóxico directo,..). Parece que el tabaco se asocia a una mayor prevalencia de parto prematuro, pero en cuanto al aborto, los resultados son contradictorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcox A. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988;2:1453-5.
2. Chavarro JE. Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 2009;20:374-81..
3. Klonoff-Cohen H. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and damete intrafallopian transfer. *Human Reprod* 2002;17:1746-54.
4. Al-Saleh I. The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. *Med Sci Monit* 2010;30:598-605.
5. Peck JD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549-76.
6. Weng X. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279
7. Pollack AZ. Caffeine consumption and miscarriage: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2010;93:304-6.
8. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decrease fertility. *Fertil Steril* 1998;70:632-7
9. Eggert J, Theobald H, Engfeld P. Effects of alcohol consumption on females fertility during an 18-years period. *Fertil Steril* 2004;81:379-83
10. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Sistematic review of effects of low-mode rate prenatal alcohol exposure of pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114:243-52.

11. Burs L, Klug MG, Bueling R et al. Mortality rates in subjects with fetal alcohol spectrum disorders and their siblings. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:217-23.
12. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Infertility. Recreational drug use and the risk of primary. *Epidemiology* 1990;1:195-200.
13. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, Penefsky HS, Brown OM, Souid AK. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril* 2009;91:2471-6.
14. Day NL, Richardson GA. Prenatal marijuana use: epidemiology, methodologic issues, and infant outcome. *Clin Perinatol* 1991;18:77-91.
15. Mueller BA, Daling FR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990;1:195-200.
16. Thyer AC, King TS, Moreno AC, Eddy CA, Siler Khordr TM, Schenken RS. Cocaine impairs ovarian response to exogenous gonadotropins in nonhuman primates. *J Soc Gynecol Investig* 2001;8:358-62.
17. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellendbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. *Fertil Steril* 1990;53:315-322
18. Chasnoff IL. Prenatal addiction: consequences of intrauterine exposure of opiates and nonopiate drugs. In: *Drug use in pregnancy: mother and child*. Boston: MTP Press; 1986. p. 52-63.
19. Zenzes MT, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril* 1995;64:599-603.
20. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Coger AM. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in Vitro Fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998;13:2192-98.

21. Elenbogen A, Lipitz S, Mashiach S, Dor J, Levrán D, Ben-Rafael Z. The effect of smoking on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1991;6:242-4.
22. Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affect uterine receptiveness, *Hum Reprod* 2007;22:543-7.
23. 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;15:31-44.
24. Hammadeh ME, Hamd MF, Montenarh M, Fisher-Hammadeh C. Protamine content and PI/p2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers. *Hum Reprod* 2010;25:2708-20.
25. Jensen TK, Joffe M, Scheike T, Skytthe A, Gaist D, Petersen I. Early exposure to smoking and future fecundity among Danish twins. In *J Androl* 2006;29:603-13.