

CESACIÓN TABÁQUICA. SU IMPORTANCIA EN LA SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA MASCULINA

Mendeluk G.R. y López Costa S.

Introducción

El tabaquismo es la primera causa de muerte prematura evitable en el mundo. Es responsable de 5.000.000 de muertes anuales, cifra que podría duplicarse en el 2030 de no mediar acciones para contrarrestar la situación (1). Si bien la asociación entre la adicción de fumar tanto activa como pasivamente y la infertilidad es indudable, aún el uso del cigarrillo está banalizado (2). Retraso en la concepción, depleción folicular ovárica, incremento en las tasas de abortos espontáneos, embarazos ectópicos, niños con bajo peso al nacer o con mayor riesgo de cáncer en la infancia son algunas de sus consecuencias. Estudios epidemiológicos han demostrado compromiso de la fertilidad tanto natural (3) como asistida en fumadores (4). El fumar tiene múltiples efectos en la secreción de hormonas afectando la función adrenal, de la hipófisis, tiroides, ovario, testículo, el metabolismo cálcico y la acción de la insulina (5). En el caso particular del hombre tanto la salud sexual como reproductiva se ven afectadas.

Definición de disfunción sexual

La disfunción sexual eréctil (DE) es la incapacidad persistente para obtener o mantener la erección del pene adecuada para el coito (6).

Mecanismos moleculares implicados.

La erección peniana requiere de un adecuado aporte vascular al tejido erectivo y de una coordinada vasodilatación arterial. El endotelio vascular juega un rol fundamental en este evento, facilitando la relajación sinusoidal. (7). El óxido nítrico ha sido identificado como el principal vasodilatador que media en la erección peniana (8) (Figura 1).

La ciencia clínica y básica provee fuerte evidencia que la disfunción erectiva comparte una patogénesis similar con otras formas de enfermedad vascular (9-11).

Estudios clínicos y en animales apoyan el concepto que el tabaquismo causa enfermedad vascular. Afecta en forma adversa la erección por el daño al endotelio alterando la relajación del músculo liso (12). El tabaquismo ha sido asociado con daño ultraestructural al cuerpo cavernoso y a disminución de los niveles de óxido nítrico (13). Los radicales libres y los componentes aromáticos disminuyen la síntesis endotelial de óxido nítrico causando daño a la relajación de las arterias dependientes del endotelio vascular (14).

Los extractos del humo del tabaco pueden causar contracción del músculo liso por la degradación del óxido nítrico mediado por el anión superóxido (15), el engrosamiento de la íntima-media de la vasculatura arterial (16), alteración del metabolismo de la glucosa y los lípidos (17). También provocan la

hipercoagulabilidad y aumento de la agregación plaquetaria, la liberación de ácidos grasos y catecolaminas(18). Se ha visto un efecto tóxico directo de la nicotina en el endotelio vascular(18).

Epidemiología de tabaquismo y DE

La prevalencia de la DE se incrementa con la edad y la asociación a otras patologías sistémicas. En una encuesta nacional sobre vida social en USA se reportaron las siguientes prevalencias: 7% a edades de 18-29 años, 9% a edades de 30-39 años, 11 % a edades de 40 a 45 años, 18 % a edades de 50 a 59 años (19). En un estudio realizado en Massachussets la incidencia de DE en varones de raza blanca de edades comprendidas ente los 40 y 69 años, fue de 25,9 casos por 1.000 varones/año (20). Laumann y col (21) evidencian una prevalencia de DE de 16,1% en la población general, siendo esta casi del 90% entre diabéticos e insuficientes renales en etapa final. Según Feldman y col (22), tanto el tabaquismo como la exposición pasiva al humo ambiental del tabaco en el hogar y el trabajo casi duplica la probabilidad de DE moderada a completa luego de controlar otros factores de riesgo (or ajustado: 1,97 (24% vs. 14%) y OR ajustado 2,07 (1.04- 4.13; 95% IC) respectivamente). Un estudio reciente indica que el 22,7% de DE entre hombres chinos es atribuible al tabaquismo (23).

Mannino y col. (24) investigaron si el tabaquismo estaba asociado con DE en hombres de mediana edad usando un análisis de seguimiento de 4462 veteranos de Vietnam. Se estudiaron 1162 no fumadores, 1292 ex-fumadores y 2008 fumadores. La prevalencia de DE fue de 2,2% entre los no fumadores, 2% en ex-fumadores, resultando de 3,7% en fumadores corrientes (P=0,005). El OR no ajustado de la asociación entre tabaquismo y DE fue de 1,8. Luego de ajustar varios factores de riesgos los autores llegaron a la conclusión que un alto porcentaje de fumadores reportaban DE.

Mirone y col. (25), estudiaron un total de 2010 hombres mayores de 18 años; hallaron un OR de 1.7 para desarrollar DE al comparar fumadores y no fumadores. Ellos notaron una verdadera asociación entre el tabaquismo y el riesgo de DE en sujetos sin ninguna historia de enfermedad vascular, cardiomiopatía, hipertensión, diabetes o neuropatía. Estos investigadores aportaron evidencia que el tiempo de exposición aumenta el riesgo para desarrollar DE.

Austoni y col. (26) hallaron que en Italia tanto los fumadores corrientes (más de 10 cigarrillos /día) como los ex-fumadores tenían mayor probabilidad de sufrir DE que los no fumadores (OR: 1.4 y 1.3 respectivamente).

Estudios mas recientes (27) que evalúan la acumulación de paquetes año fumados, evidencian un patrón dosis respuesta para el riesgo de DE, siendo la asociación significativa con más de 20 paquetes año de exposición.

Se vio que el 50 % de los hombres de mediana edad que dejaron de fumar no revirtió la DE (28). Los factores de riesgo para DE requieren una intervención temprana o un período prolongado para la reversión.

Definición de fertilidad

Se considera que una pareja tiene problemas de fertilidad cuando luego de mantener relaciones sexuales frecuentes sin emplear anticonceptivos no logra la concepción en un año (29). Una de cada cinco parejas tiene algún problema de fertilidad atribuyéndose esta en partes iguales al factor femenino y masculino (30).

Efecto del cigarrillo en la fertilidad masculina

En el caso del hombre, el espermatozoide debe tener movilidad traslativa lineal rápida para alcanzar las proximidades del óvulo, lugar en que debe ocurrir la llamada "capacitación". Este fenómeno culmina con la pérdida del capuchón acrosomal (con la concomitante liberación de enzimas que le permitan denudar al óvulo) y la adquisición del movimiento hiperactivo. Estos cambios químicos y físicos deben ocurrir a tiempo, así se logra la fusión de las membranas de ambas gametas y finalmente la singamia.

Es objetivo del laboratorio andrológico evaluar la capacidad fértil de una muestra seminal. El número, movilidad y morfología de los espermatozoides nos dan una primera aproximación al factor masculino al abordar una pareja infértil. Un espermograma normal implica que el eje hormonal funciona adecuadamente, que la espermatogénesis está conservada y que no hay obstrucciones en el tracto genital.

Diferentes estudios realizados en los últimos 15 años que analizan los efectos del cigarrillo en la fertilidad masculina mostraron una disminución en la calidad seminal (31). Los metabolitos del cigarrillo atraviesan la barrera hematotesticular (Figura 2) induciendo alteraciones en los parámetros seminales y de la calidad del núcleo espermático generando embriones de baja calidad y niños con un mayor riesgo de sufrir cáncer en la infancia (32).

Los mecanismos fisiopatológicos no se conocen con claridad, sin embargo la hipótesis más aceptada es la que asocia el fumar a la producción de "estrés oxidativo" (33) (Figuras 3). En semen hay dos fuentes de especies reactivas del oxígeno (ROS): los leucocitos (vía extrínseca) y los espermatozoides (vía intrínseca). La habilidad de los espermatozoides para producir ROS es inversamente proporcional a su estado de maduración. Durante la espermatogénesis hay pérdida de citoplasma, lo que permite que el espermatozoide se condense y adquiera su forma elongada. Los espermatozoides inmaduros se caracterizan por la presencia de residuos citoplasmáticos en la pieza media (Figura 4). Estos residuos son ricos en la enzima 6-fosfato deshidrogenasa, capaz de generar NADPH, metabolito que gatilla la producción de ROS. Si bien la producción extrínseca de ROS supera ampliamente a la intrínseca, esta última parece ser clave a la hora de evaluar el potencial fértil de una muestra seminal. Se han desarrollado estrategias para la defensa del daño que pueden producir los ROS. El "estrés oxidativo" ocurre cuando la producción de ROS supera los mecanismos de defensa antioxidantes en el semen (enzimáticos: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidada; no enzimáticos: vitamina C, vitamina E, glutatión, taurina, hipotaurina, albúmina, carnitina, carotenoides, flavonoides, uratos y prostasomas) (34). Se ha probado que el fumar incrementa la

concentración de leucocitos (48%) y ROS (107%) (35), concomitantemente disminuye la concentración de algunos antioxidantes en plasma seminal tales como la vitamina E (36) y la vitamina C (37). Este desbalance que ocurre en particular en los fumadores hace que sus espermatozoides sean más susceptibles a las consecuencias que el "estrés oxidativo" provoca primero en las membranas espermática y finalmente en el material genético (Figura 5).

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) en bajas concentraciones tienen un rol fisiológico. Se las asocia a la fosforilación de proteínas en tirosina en el flagelo espermático, las que promueven la transducción de señales involucradas en la capacitación (38), evento fundamental en el proceso de fertilización. Sin embargo en altas dosis pueden afectar la movilidad espermática por dos mecanismos: a) dañando directamente el axonema espermático (39) y b) disminuyendo el bateo de la cola asociado a una pérdida del ATP intracelular (40). Por otra parte el daño peroxidativo puede afectar a la membrana acrosomal, disminuir la actividad de acrosina e impedir la fusión con el ovocito (34).

Como resultado del estrés oxidativo la cromatina espermática puede sufrir fragmentación en simple o doble cadena, oxidación de sus bases y/o delección de cromosomas (41). La fragmentación del DNA inducida por el radical hidroxilo resulta en un primer estadio en la formación de 8-hidroxi-guanosina y 8-hidroxi-2'-deoxiguanina, seguido de la fragmentación de la doble hélice. El daño al DNA previo a la ruptura puede ser reparado en alguna medida por el ovocito pero la ruptura de la doble cadena del DNA es irreversible e incompatible con la fertilización normal y el desarrollo de un embarazo viable (42).

Conclusión

El grupo de hombres jóvenes puede ser menos receptivo a los mensajes convencionales de control de tabaco, los cuales se enfocan habitualmente en los riesgos de eventos potenciales y distantes tales como enfermedades cardiovasculares y cáncer de pulmón. La evidencia de asociación entre el tabaquismo y la DE ha sido poco usada para persuadir a los jóvenes a dejar de fumar. Por lo expuesto previamente, hay una fuerte asociación entre el fumar y el grado de DE. La cesación tabáquica puede mejorar la DE en una considerable proporción de pacientes. La edad y la severidad de la DE antes de la cesación son inversamente proporcionales a la mejoría, por lo que es recomendable iniciarla a edades tempranas.

Si consideramos los aspectos referidos a la infertilidad masculina, está descripto que entre el 30-80 % es atribuible al "estrés oxidativo" (34). Conociendo que el fumar exacerba dicho fenómeno se debería aconsejar la cesación tabáquica a cualquier hombre que intente procrear, lo que incrementaría su potencial fértil y evitaría en caso de ocurrir la concepción, probables daños en la descendencia.

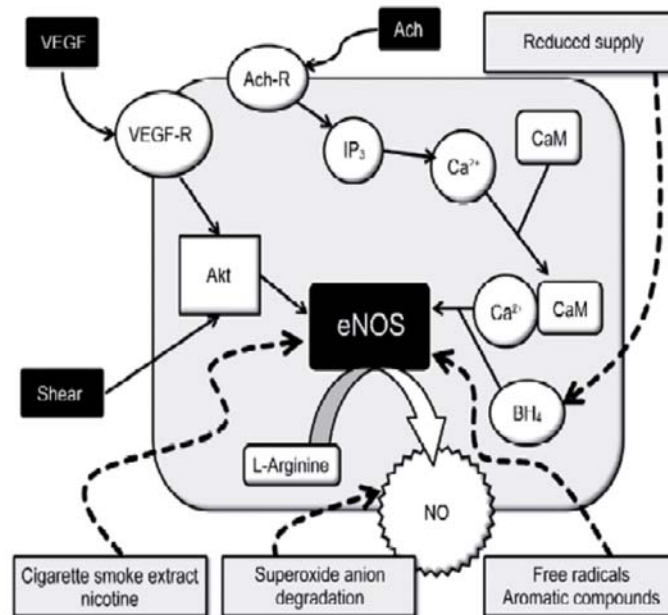


Figura 1

Título: METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL ENDOTELIO VASCULAR. EFECTO DEL CIGARRILLO Y EL ESTRÉS OXIDATIVO.

Leyenda: eNOS, óxido nítrico sintestasa endotelial; NO, óxido nítrico; Ach, acetilcolina; Ach-R, receptor de acetilcolina; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; VEGF-R, receptor del factor de crecimiento vascular; IP, inositol trifosfato; CaM, calmodulina; Akt, serin/treonin quinasa; BH₄, tetrahidrobiopterina

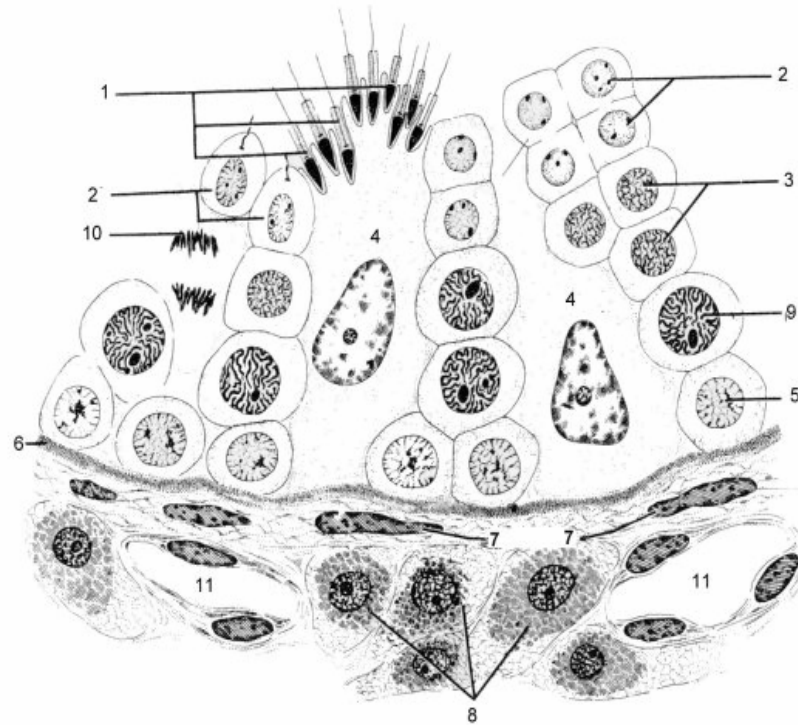


Figura 2

Título: BARRERA HEMATOTESTICULAR

Leyenda: 1, espermatozoide; 2, espermátide; 3, espermátide secundario; 4, Célula de Sertoli; 5, espermatogonia; 6, lámina basal; 7, fibroblasto; 8, células de Leydig; 9, espermátide primario; 10, célula en división; 11, vaso sanguíneo.

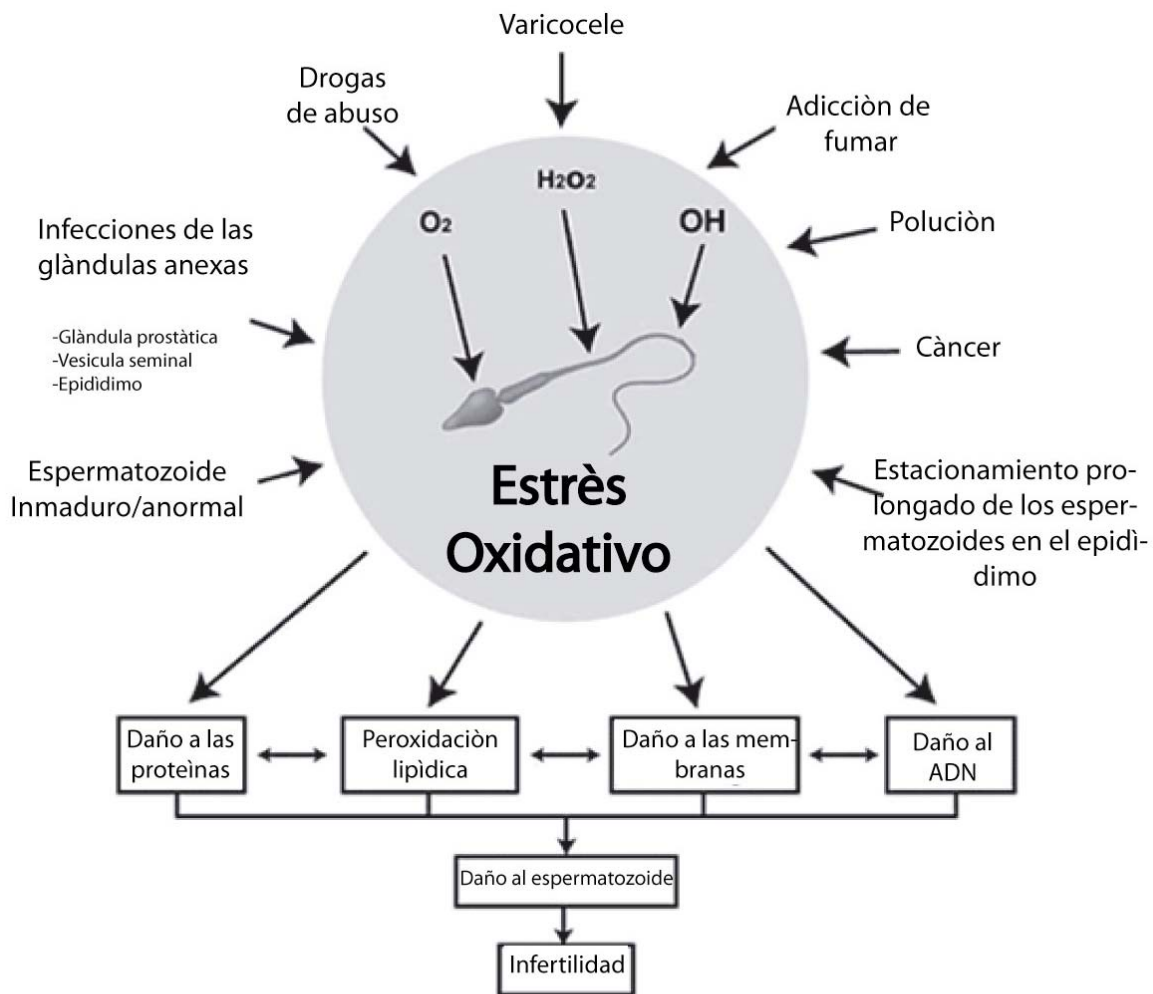


Figura 3:
Título: ASOCIACIÓN ENTRE LA PRODUCCIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO Y LA INFERTILIDAD MASCULINA
Leyenda: esquema adaptado de Concuza M y col. (Internacional Braz J Urol; 33(5): 603-621, 2007)



Figura 4

Título: ESPERMATOZOIDE INMADURO

Leyenda: Nótese el resto citoplasmático (rosado) a nivel del cuello en el espermatozoide localizado en el centro de la figura. Se trata de un espermatozoide inmaduro capaz de incrementar la producción de ROS por la vía intrínseca.

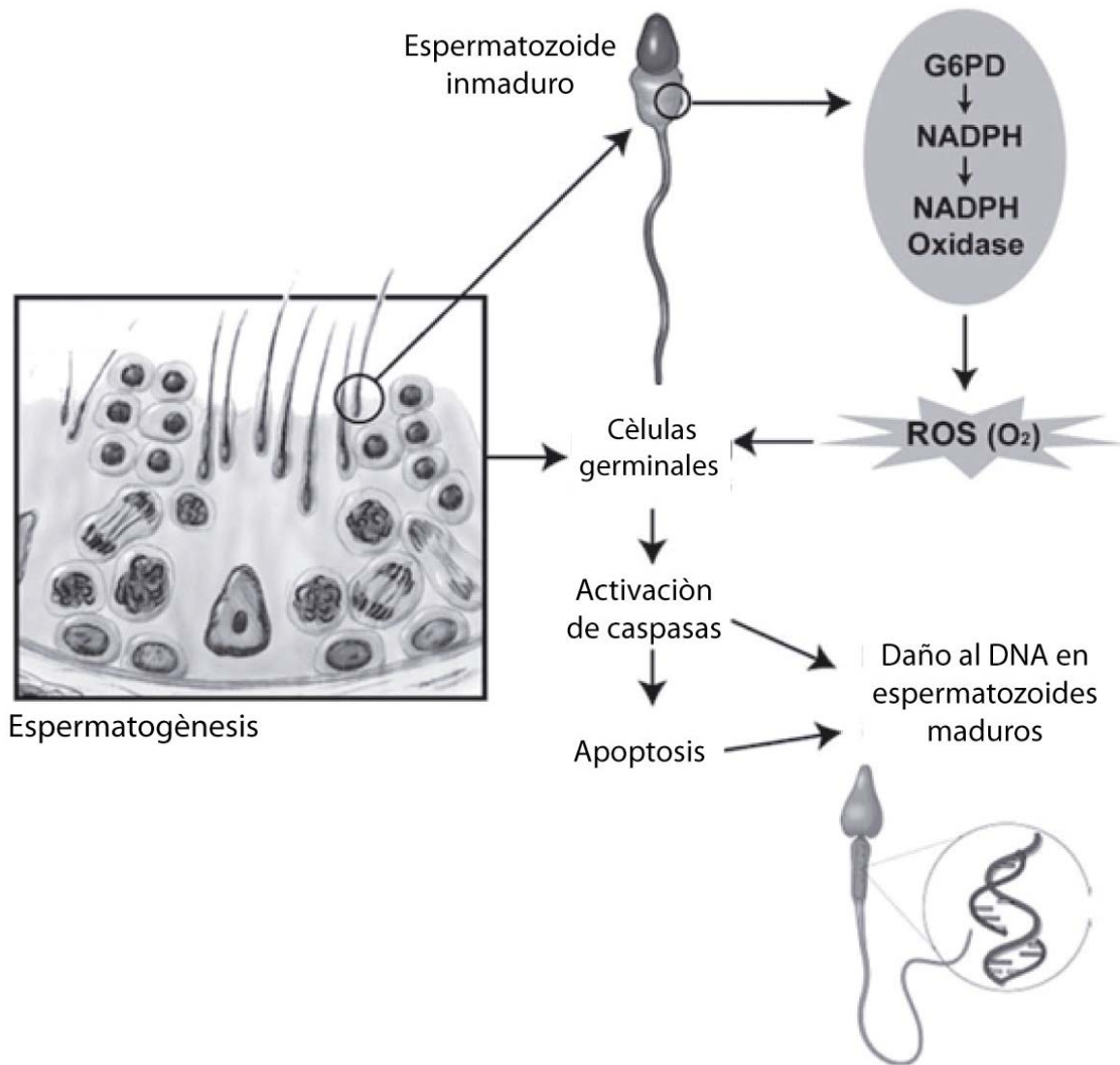


Figura 5
Título: MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DAÑO AL DNA POR ESTRÉS OXIDATIVO
Leyenda: esquema adaptado de Concuza M y col. (Internacional Braz J Urol; 33(5): 603-621, 2007)

Bibliografía

1. Epidemia del tabaquismo. Los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Banco Mundial y Organización Panamericana de la Salud. Pub Cient Nº 577, 2000.
2. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Smoking and Fertility. *Fertil Steril* 2006; 86(5), suppl 1: 172-7.
3. Vine MF et al. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 61:35-43.
4. Zitzmann M et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 1550-4.
5. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4): 491-9.
6. National Institute of Health Consensus Development Panel on Impotence. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 83-90.
7. Lewis RW, Hatzichristou DG, Laumann E, Mc Kinlay JB. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner AH, Khoury S, Guiliano F, Padma-Nathan H, Rosen A eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publication Ltd, 2000: 21-51
8. Salonia A, Briganti A, Deho F et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2003; 26: 129-36.
9. Ganz P. Erectile Dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 8-12.
10. Salonia A, Brinati A, Deho F et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2003; 26: 129-36
11. National Institute of Health Consensus Development Panel on Impotence Proceedings of a conference held December 7-9, 1992 in Bethesda MD. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 83-90
12. Mc Vary KT, Carrier S, Wessels H. Committee, Sexual Medicine Society of North America. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol* 2001; 166: 1624-32.
13. Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman et al. Ultrastructural Changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *J Urol* 1991; 145: 749-58.
14. Powel JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998; 3: 21-8
15. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H,. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; 266: 874-80
16. Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 1999; 50: 201-8
17. Celermajer DS, Soenson KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.

18. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87: 838-45.
19. Lauman E, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and Predictors. *Jama* 1999; 21: 537.
20. Johanes C, Araujo A, Feldman H et al. Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69; longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163: 460.
21. Laumann E, Gagnon J, Michael R et al. The social organization of sexuality. Sexual Practices in the United States. Chicago. University of Chicago Press, 1994.
22. Feldman H, Johanes C, Derby C et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30: 328-38.
23. Jiang H et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese Men without clinical vascular disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 803-809.
24. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD. Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1003-8
25. Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A, Di Cintio E, Colli E, Landoni M et al. Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *Eur Urol* 2002; 41: 284-7
26. Austoni E, Mirone V, Parazzini F et al. Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002. A Study of the Italian Society of Andrology (S.I.A.) *Eur Urol* 2005; 48: 810-8.
27. Polsky J, Aronson K, Heaton J, Adams M. Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. *BJU Int* 2005; 96: 1355-9.
28. Gholamreza P., Mohammad R, Souhrab R, Ameneh M, Abdolrasoul M. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU International* 2004; 94: 1310-13.
29. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89: 1603.
30. McLachlan R, de Kretzer D. Male infertility: The case for continued research. *MJA* 2001; 174: 116-7
31. Peate I. The effects of smoking on the reproductive health of men. *Br J Nurs* 2005, 14(7): 362-6.
32. Spaniak S., Forges T., Monnier-Barbarino P. Consequences of cigarette smoking in male fertility. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 3: 102-11.
33. Aitken RJ. Sperm function tests and fertility. *Int J Androl* 2006; 29(1): 105-8.
34. Tremellen K, Oxidative stress and male infertility- a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008, 14(3): 243-258.
35. Sale R et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002; 78: 491-9
36. Fraga C. et al. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 1996; 351: 199-203.
37. Mostafa T. Et al. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia* 2006; 38: 221-4.

38. O'Faherty C, de Lamirande E., Gagnon C, Positive role of reactive species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(4): 528-40.
39. de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl* 1992; 13: 368-78.
40. de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl* 1992; 13: 379-86.
41. Faure AK et al. Predictive factors for an increased risk of sperm aneuploides in oligo-astheno-teratozoospermic males. *Int J Androl* 2007; 30(3): 153-62.
42. Loft S. et al. Markers of oxidative damage to DNA: antioxidants and molecular damage. *Methods Enzymol.* 1999; 300:166-184.