

## Implicancias del Tabaquismo en la Reproducción

*Dra. Marina Valeria Risso*

*Integrante Cuerpo Docente Cátedra de Toxicología universidad de Buenos Aires.*

*Médica especialista en clínica médica y toxicología.*

*Médica toxicóloga Hospital J. A. Fernández*

*Integrante del Equipo de Tratamiento del Tabaquismo*

### Introducción

La planta de tabaco, *Nicotiana tabacum* en honor a Jean Nicot de Villemain quien sugirió algunos de sus efectos farmacológicos, es originaria de América y crece en ambientes húmedos a temperaturas que oscilan entre los 18° C y 22° C. Fumar tabaco fue una costumbre medicinal y religiosa de las culturas precolombinas americanas que se exportó al nuevo mundo. A partir de la producción industrial de cigarrillos con el abandono de la práctica de armado manual (invención de la máquina para fabricar cigarrillos en 1881) y la publicidad a gran escala del tabaco, fueron sentadas las bases que dispararon la posterior pandemia del tabaco en el mundo.

El consumo de tabaco en las mujeres se ha incrementado de manera global en las últimas décadas junto con su incorporación al mercado laboral, mientras que entre los varones el consumo parece estar en disminución. En este sentido, la creación de marcas femeninas o *light* han constituido sin duda uno de los mayores aciertos de los publicistas de la Industria Tabaquera.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el tabaquismo es la principal epidemia de

nuestro tiempo y es la principal causa de muerte prematura evitable, produciendo más 4 millones de muerte anuales en todo el mundo<sup>1,2</sup>.

Además de las consecuencias deletéreas que el tabaco acarrea en la población en general, la mujer es especialmente vulnerable, en virtud de la afectación de los procesos que guardan relación con su capacidad reproductiva, el curso del embarazo y la afección fetal.

Es conocido el efecto antiestrogénico que ejerce el consumo de tabaco actuando a distintos niveles, ya sea a nivel de la producción ovárica de estrógenos como en la metabolización hepática de éstos.

En cuanto a la afección fetal, numerosos estudios han demostrado que el consumo materno de tabaco se asocia a un menor peso al nacer, que se correlaciona con la cantidad de tabaco consumido durante la gestación; a esto se suma un aumento de la morbi-mortalidad perinatal y de las complicaciones obstétricas. Este conjunto de alteraciones que ocurren en el feto de las gestantes fumadoras ha sido denominado por algunos autores como "síndrome de tabaco fetal"<sup>3</sup>.

## Datos epidemiológicos

En la actualidad un tercio de la población mundial fuma, con una prevalencia del 35% de los hombres y del 22% de las mujeres en los países desarrollados, y del 50% a 60% de los hombres y del 9% de las mujeres en los países en vías de desarrollo.

Las empresas tabacaleras producen aproximadamente 5,6 trillones de cigarrillos por año, cerca de 900 cigarrillos por año para cada hombre, mujer o niño que habita nuestro planeta. En Argentina el consumo es de aproximadamente 1500 cigarrillos/adulto/año<sup>1</sup>.

En nuestro país la prevalencia de tabaquismo en el año 2005, fue del 30 al 39% y del 20 al 29%, para hombres y mujeres respectivamente, siendo el porcentaje más alto de Latinoamérica<sup>4</sup>. Entre los adolescentes se evidencia un claro predominio del sexo femenino, siendo del 16,4% en los hombres y 28,3% en las mujeres<sup>5</sup>. La edad de inicio es de 12 años.

Las muertes relacionadas con el consumo de tabaco en la Argentina alcanzaron las 40.000 al año.

En el mundo, luego de las campañas anti-tabáquicas, se ha observado una progresiva disminución del consumo de tabaco en la población general, particularmente en los Estados Unidos y Europa Occidental<sup>6,7</sup>, siendo también esperable que ocurra un descenso del consumo en nuestro país luego de la implementación de la Ley de Control de Tabaco.

## Composición del Humo de Tabaco

El humo del tabaco es un aerosol constituido por una fase gaseosa en la que se hallan en suspensión más de 3.000 millones de partículas, de las que se aislaron aproximadamente 4.000 compuestos químicos diferentes<sup>7,8</sup>. (Tabla 1)

Se consideran dos clases de humo de tabaco que difieren en términos fundamentalmente cuantitativos en su composición, dada la diferente temperatura de combustión a la cual se producen (Tabla 2). La corriente principal, que se produce a una temperatura entre 800-1000°C, es la que aspira el fumador hacia sus pulmones en cada bocanada y la corriente secundaria o lateral, que se produce a una temperatura menor de 600°C, es el humo que se desprende hacia el ambiente desde la punta encendida, entre bocanada y bocanada. Esta última, al poseer una menor temperatura de ignición, produce una pirolisis parcial de la mayoría de sus componentes, por lo que tiene una concentración más elevada de los mismos y constituye el 80% del denominado humo ambiental de tabaco (HAT). El HAT es el humo que queda en suspensión en un ambiente donde hay personas fumando, y esta formado en un 80% por la corriente lateral del humo de cigarrillo y el otro 20% por el humo que exhalan los

fumadores activos<sup>9</sup>.

Los componentes del humo de tabaco, para analizar sus propiedades, se dividen clásicamente en cuatro categorías principales: la nicotina, responsable farmacológico de la adicción al tabaco y de parte de los efectos cardiovasculares desencadenados por fumar; los carcinógenos y genotóxicos, el monóxido de carbono y los irritantes<sup>10</sup>.

Una forma especial de exposición involuntaria al humo de tabaco es la que ocurre en el feto en el caso de madres fumadoras tanto activas (“fumador secundario intrauterino”) como pasivas (“fumador terciario intrauterino”)<sup>11</sup>.

## Repercusiones del Tabaquismo en la Reproducción

Es conocido que el tabaquismo tiene un impacto negativo tanto en la reproducción espontánea como asistida. El fumar disminuye la capacidad reproductiva tanto en mujeres como en varones. El 13% de las causas de infertilidad puede ser atribuídas al tabaco<sup>25</sup>. Y la tasa de aborto espontáneo entre las madres que fuman puede alcanzar el 33%<sup>24</sup>.

A partir de la implementación de métodos de reproducción asistida y fertilización in vitro se ha podido avanzar en el conocimiento de los efectos del tabaco sobre la fertilidad. Anteriormente, los expertos pensaban que el tabaquismo reducía la fertilidad debido a sus efectos sobre los ovarios. Los nuevos hallazgos sugieren que el tabaco supone un doble revés para las mujeres. Reduce la fertilidad al actuar sobre la función ovárica y, además, sobre la implantación y el transporte tubario. Por otro lado aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas y perineonatales.

Los antecedentes de tabaquismo parecen tener un efecto más prolongado y dosis dependiente sobre la función ovárica, mientras que los efectos del tabaco sobre la implantación y el curso del embarazo parecen ser más reversibles<sup>20</sup>.

## Repercusiones del Tabaquismo en la Función Ovárica

Varios estudios epidemiológicos reportan que el tabaquismo está asociado a un efecto antiestrógeno, porque disminuye la producción de estrógenos por parte del ovario y, a su vez, aumenta la metabolización hepática de los mismos. Esta deficiencia relativa de estrógenos no sólo aumenta el riesgo de osteoporosis, especialmente en las mujeres fumadoras postmenopáusicas, sino que puede acarrear alteraciones en el ciclo menstrual y adelantar la aparición de la menopausia en 1 a 2 años.

Compuestos del humo del tabaco, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la nicotina, disminuyen la esteroidogénesis ovárica al inhibir la aromataza de las células de la granulosa, enzima que interviene en la síntesis de estrógenos. La aromataza del tejido trofoblástico también es inhibida por la nicotina y, junto con la deficiencia del cuerpo luteo, ambas condiciones pueden conducir a un aumento de las pérdidas de embarazos tempranos en fumadoras<sup>20</sup>.

Además de la deficiente producción de estrógenos en fumadoras, la degradación hepática por el sistema microsomal P450 está inducida por los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo del cigarrillo.

Los efectos tóxicos de los constituyentes del tabaco sobre el ovario no se restringen sólo a la esteroidogénesis, sino que también disminuyen la reserva y calidad ovárica de ovocitos. La pérdida de ovocitos podría deberse a la activación de genes involucrados en la producción de la muerte celular programada de células germinales<sup>21</sup>.

El cadmio, otro de los constituyentes del humo del tabaco, se acumula en el tejido ovárico y altera la maduración meiótica de los ovocitos<sup>20</sup>.

### **Repercusiones del Tabaquismo en el Transporte y la Implantación**

Existe evidencia que el tabaquismo repercute en la fertilidad alterando la función de las trompas de Falopio, dificultando el transporte de las gametas y del producto de la concepción, debido a una disminución de la motilidad tubular. Esta alteración en el transporte tubular del producto de la concepción, a su vez, incrementa el riesgo de embarazo ectópico entre las fumadoras<sup>20,22,23</sup>.

La nicotina afecta también directamente al útero en detrimento de la capacidad reproductiva femenina; alteraría el proceso de decidualización del endometrio dificultando la implantación del blastocisto<sup>20</sup>. En un estudio, un grupo de mujeres en tratamiento por infertilidad con reproducción asistida, recibió óvulos donados por otras mujeres. Los resultados demostraron que el porcentaje de embarazos fue mucho más bajo en las mujeres que fumaban más de 10 cigarrillos al día.

### **Repercusiones Placentarias del Tabaquismo**

El tabaquismo produce disfunción placentaria; los niveles de estrógenos y gonadotropina coriónica son menores en mujeres fumadoras que no fumadoras. Esta disminución de los niveles de estrógenos es ocasionada por un efecto inhibitorio de los componentes del humo del tabaco sobre la aromataza del tejido placentario.

El proceso de generación y crecimiento de nuevos capilares y vasos sanguíneos placentarios comienza

tan pronto como el día 21 posterior a la concepción, y continúa durante todo el embarazo, y está asociado a un continuo y dramático incremento del flujo sanguíneo destinado a satisfacer el aumento de la demanda metabólica por el crecimiento fetal. La nicotina y otros componentes del humo del tabaco pueden interferir en el proceso normal de angiogénesis, que es un proceso vital para mantener el embarazo y el desarrollo del feto<sup>27</sup>.

La placenta presenta frecuentemente alteraciones anatomopatológicas (infartos retroplacentarios, aumento del espacio intravelloso, etc) que, junto con un incremento de los niveles de carboxihemoglobina en la sangre de la gestante y los efectos vasoconstrictores de la nicotina, condicionan un mayor número de complicaciones del embarazo y una mayor hipoxia fetal (Figura 1).

Si bien el tabaquismo está asociado al cáncer de cervix uterino, la disminución y bloqueo de los receptores estrogénicos por algunos hidrocarburos aromáticos en las mujeres fumadoras, reduce el 50% el riesgo de padecer cáncer de endometrio.

### **Repercusiones del Tabaquismo en el Feto**

Numerosos estudios desde 1957 han demostrado que el consumo de tabaco durante la gestación se asocia con un menor peso fetal ajustado a la edad gestacional, que se relaciona directamente con la cantidad de cigarrillos; además, los hijos de madres fumadoras tienen un riesgo mayor de mortalidad perinatal debido, a su vez, a una mayor frecuencia de aborto espontáneo, muerte fetal, abrupto placentario, embarazo ectópico, parto prematuro, malformaciones y síndrome de muerte súbita del lactante<sup>13,14</sup>.

Se ha llamado “síndrome fetal de tabaco” a los recién nacidos que muestran un retraso del crecimiento fetal asociado con el tabaquismo materno. Este diagnóstico se aplicaba a los recién nacidos si: 1) la madre fumaba 5 o más cigarrillos al día durante el embarazo; 2) no se observaban signos de hipertensión materna durante el embarazo; 3) el retardo del crecimiento era simétrico; y 4) no había ninguna otra causa de retardo de crecimiento intrauterino. El “síndrome fetal de tabaco” incluye, además: aumento del riesgo de complicaciones obstétricas, embarazo ectópico, alteración de las pruebas funcionales respiratorias, mutaciones en distintos tipos celulares, mayor riesgo de cáncer en los niños e incremento de la mortalidad perinatal<sup>15,3</sup>.

El retardo del crecimiento intrauterino se considera presente si el peso al nacer es de menos de 2500 gr en recién nacidos de término. Cuando se comparó la cantidad de cigarrillos con la prevalencia de bajo peso al nacer, hubo un 54% de aumento en la prevalencia de nacimientos de bajo peso para fumadoras livianas, y

130% de aumento en la prevalencia de nacimientos de bajo peso entre las fumadoras fuertes<sup>3</sup>.

La mujer embarazada no tabaquista puede ser fumadora pasiva constituyendo al feto en un “fumador terciario pasivo”, por lo que el tabaquismo paterno y el humo ambiental de tabaco en el ambiente laboral adquieren gran importancia. Algunos trabajos han reportado que los fetos hijos de padres fumadores de 20 cigarrillos/día, con madre fumadora pasiva, pesan unos 88gr menos al nacer y, cuando la madre es fumadora, los recién nacidos pesan 150-250gr menos que los nacidos de matrimonios donde ninguno de los progenitores fuma<sup>16,17</sup>.

Por otro lado, la reducción de peso fetal por tabaquismo materno podría ser un hecho reversible; según algunos reportes, las mujeres que cesan de fumar antes de la semana 30 de embarazo tienen hijos con un peso adecuado<sup>18</sup>.

Varios estudios sugieren que el tabaquismo materno no sólo aumenta las mutaciones de distintos tipos celulares de la descendencia y el riesgo de desarrollar cáncer en la niñez, sino que puede tener un impacto negativo en el desarrollo de la función pulmonar y el desarrollo neurocognitivo de los niños<sup>19</sup>. Además se en-

contró asociación entre cualquier cantidad de cigarrillos materna durante el embarazo y tener un hijo con malformaciones orofaciales, como labio leporino más paladar hendido<sup>26</sup>.

## Conclusiones

El humo de tabaco produce efectos perjudiciales para la salud de la población en general en todas sus formas, ya sea con “el humo de primera mano” como con “el humo de segunda mano”, ofreciendo una problemática particular la población femenina en edad reproductiva.

El aumento del porcentaje de mujeres que consumen tabaco a edades tempranas, hace imprescindible la información sistemáticamente por medio del consejo médico, sobre los riesgos que acarrea fumar para la capacidad reproductiva presente y futura. Además de los riesgo que acarrea para el curso del embarazo, el desarrollo fetal y los primeros años de vida del niño.

En este contexto, la Ley de Control de Tabaco puede ofrecer un encuadre propicio para disminuir el consumo de tabaco y su consecuente impacto en la población en general y femenina en particular.

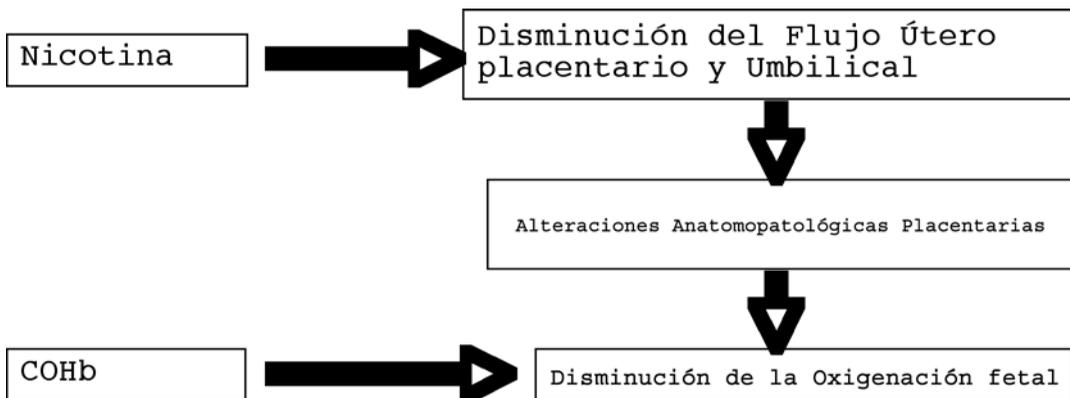
COMPONENTES DEL HUMO	EFFECTOS EN LA SALUD
<b>Fase Gaseosa</b>	
Acetaldehído	Irritante, dermatitis
Acetona	Irritante, mareos
Acroleína	Irritante, edema pulmonar
Benceno	Carcinógeno definido, depresor SNC
Monóxido de carbono	Cefaleas, efectos cardiovasculares
Formaldehído	Carcinógeno probable, irritante
Metanol	Neurotóxico
N-Nitrosodietilamina	Carcinógeno probable
N-Nitrosodimetilamina	Carcinógeno probable, hepatotóxico
Estireno	Carcinógeno posible , irritante
<b>Fase Particulada</b>	
2-naftilamina	Carcinógeno definido
4-aminobifenil	Carcinógeno definido
Arsénico	Carcinógeno definido, neuropatía
Benzoantraceno	Carcinógeno probable
Benzoapireno	Carcinógeno probable
Cadmio	Carcinógeno probable, nefrotóxico
Cromo	Carcinógeno definido, bronquitis
Plomo	Alteraciones del SNC, neuropatías
Niquel	Carcinógeno definido
Nicotina	Adicción

**TABLA 1:** Componentes del Humo del tabaco y sus efectos

	CP	CS/CP
<b>Fase gaseosa</b>		
CO	10-20mg	2-5
CO2	20-60mg	4-11
Formaldehido	20-100ug	0,1
Acroleína	60-140ug	8-15
Acetona	100-450ug	2-5
Ac. cianhídrico	30-200ug	0,03
Amoníaco	10-150ug	100
Benceno	12-48ug	2-10
Ac. fórmico	200-500ug	1,4-1,6
Nitrosaminas	10-40ug	6-30
<b>Fase particulada</b>		
Nicotina	1-4mg	1,8-3,5
Alquitrán	1-40mg	1,5-2
Fenoles	60-140ug	1,6-3
Benzopireno	20-40ng	2,5-3,5
Cadmio	10-100ng	3,6-7,2
Niquel	20-80ng	0,2-3
Polonio 210	0,03-0,5 pCi	1,0-3,7

**TABLA 2:** Composición de la Corriente Principal y Secundaria del Humo Ambiental de Tabaco. Tomada de EPA, 600/6-90/006F, 1992

Las corrientes principal y periférica de humo de tabaco difieren cuantitativamente en su composición, siendo mas elevada la concentración de la mayoría de los tóxicos en la corriente periférica.



**Figura 1:** La nicotina favorece la producción de alteraciones placentarias anatomopatológicas y los efectos vasoconstrictores que, junto con el incremento de los niveles de carboxihemoglobina (COHb) en la sangre fetoplacentaria, induce un estado de hipoxia fetal.

## Bibliografía

- 1) OPS. Tabaco o salud en las Américas. 1992
- 2) OMS. Tobacco dependence. Abril 1999, hoja N° 221,222
- 3) Nieburg P, Marks JS, McLaren NM, Remington PL. The fetal tobacco syndrome. *JAMA* 1985;253:2998-9
- 4) Encuesta de Tabaquismo en grandes ciudades de Argentina – 2004. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2005
- 5) Encuesta de Tabaquismo en Adolescentes – 2002. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2004
- 6) Siegel M, Mowery PD, Pechacek TP, Strauss WJ, Schooley MW, Merritt RK, Novotny TE, Giovino GA, Eriksen MP. Trends in adult cigarette smoking in California compared with the rest of the United States 1978-1994. *Am J Public Health* 2000; 90(3):372-9
- 7) Pardell H, Saltó E, Salleras LL. Capítulos N°2, N°4, N°6 y N°8. En Pardell H, Saltó E, Salleras LL (ed). *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Tabaquismo*. Editorial Medica Panamericana. Madrid. España. 1996, pp 11-43, pp 73-87, pp 99- 119, pp 135-56
- 8) Bello S, Michalland SH, Soto MI, Contreras CN, Salinas JC. Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. *Rev Chil Enf Respir* 2005;21:179-92
- 9) Comisión de Tabaquismo. *Revista Argentina de Cardiología* vol 69 suplemento 1 2001
- 10) Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias. Editorial Medica Panamericana 1998:331-3
- 11) Córdoba García R, Jiménez LC, Aller Blancoc A. Informe sobre tabaquismo pasivo. *Aten Primaria* 2003;31(3):181-90
- 12) Carrión Valero F, C. Pellicer Ciscar. El tabaquismo pasivo en la infancia. Nuevas evidencias. Revisión. *Prevención del tabaquismo* vol. 4 n° 1, Enero-Marzo 2002 Valencia
- 13) Hunt, Carl E, Hauck, Fern R. Sudden infant death syndrome. Review. *Association medicale canadienne* Volume 174(13), 20 June 2006, pp 1861-9
- 14) MacDorman MF, Cnattingius S, Hoffman HJ, Kramer MS, Haglund B. Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden. *Am J Epidemiol* 1997;146,249–55
- 15) Álvarez-Sala JL, Cisneros C, Flórez S, Jiménez CA, De Lucas P, Perelló O, et al. *Tabaquismo pasivo en la infancia*. Madrid: Ed. El defensor del menor en la Comunidad de Madrid, 2000
- 16) Martínez FD, Wright AI, Taussing LM. The effects of paternal smoking on the birth weight of newborns whose mother did not smoke. *Am J Public Health* 1994;84:1489-91
- 17) Lazzaroni F, Bonassi S, Manniello E, Morcaldi L, Repetto E, Ruocco A, Calvi A, Cotellessa G. Effect of passive smoking during pregnancy on selected perinatal parameters. *Int J Epidemiol* 1990;19:960-6
- 18) MacArthur C, Knox EG. Smoking in pregnancy: effects of stopping smoking at different stages. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95,551–5
- 19) Picone TA, Allen LH, Olsen PN, Ferris ME. Pregnancy outcome in North American women. II. Effects of diet, cigarette smoking, stress, and weight gain on placentas and on neonatal physical and behavioral characteristics. *Am J Clin Nutr* 1982;36,1214–24
- 20) Shiverick KT, Salafia C. Cigarette Smoking and Pregnancy I: Ovarian, Uterine and Placental Effects. *Placenta* 1999;20:265–72
- 21) Tilly JL, Perez GI, Wang S, Leykin L, Sherr DH. Ovarian cell type-specific expression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR): a potential mediator of toxicant-induced apoptosis. *Fund Appl Toxicol: Toxicol* 1997;36:243
- 22) Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:493–8
- 23) Seeber BE, Barnhart KT. Suspected Ectopic Pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Volume 107(2, Part 1), February 2006, pp 399-413
- 24) Wang X, Tager IB, van Vunakis H, Speizer FE, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997;26,978–88
- 25) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1):S62-7
- 26) Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Avantiaggiato A, Carinci P, Padula E, Baciliero U, Gombos F, Laino G, Rullo R, Cenzi R, Carls F, Tognon M. Recent Developments in Orofacial Cleft Genetics. *J Craniofac Surg* 2003;14(2):130-43
- 27) Ejaz S, Woong LC. Toxicological overview of cigarette smoking on angiogenesis. *Environmen Toxicol Pharmacol* 2005;20:335–44