

TABACO Y AFECCIONES EN SALUD REPRODUCTIVA

Palabras clave: humo de cigarrillo / salud reproductiva / infertilidad / consecuencias en el embarazo / humo de tabaco ambiental / fumado pasivo / fumadores.
Key words: cigarette smoke / reproductive health / fecundity / infertility / pregnancy outcome/ Environmental tobacco smoke/ passive smoking/ smokers.

Un aspecto poco difundido del consumo de tabaco y la exposición al humo de tabaco ambiental (EHTA) es la afectación en la salud reproductiva en ambos sexos.

En varones se reportan cambios en parámetros de evaluación seminal y diferencias en las concentraciones hormonales sexuales en fumadores actuales respecto a no fumadores; demostrando posible efecto disruptor endocrino.

Muchos de los componentes del humo tabáquico se encuentran en tejido ovárico, endometrio y fluido folicular afectando las diferentes etapas de la función reproductora. Estos efectos son dependientes de la dosis e influenciados por otras sustancias tóxicas y el estado hormonal.

El tabaquismo activo y pasivo se asocia con inicio más temprano de la menopausia, menores tasas de fecundidad y mayores índices de fracaso en procedimientos de reproducción asistida.

La existencia de efectos adversos durante la gestación aumenta la morbi-mortalidad perinatal e infantil. Embarazos ectópicos, aborto espontáneo, rotura prematura de membranas y parto prematuro; así como trastornos del crecimiento fetal, hipoxia crónica, bajo peso al nacer y mayor riesgo de padecer malformaciones son algunos de los efectos reportados.

La exposición antenatal y postnatal se asocia con incremento del riesgo del síndrome de muerte súbita infantil, observándose diferentes repercusiones durante la infancia; siendo las alteraciones respiratorias y afectaciones neurocognitivas los efectos más descritos; registrándose, además, menores tasas de inicio y duración de la lactancia.

El reconocimiento sobre estos numerosos y graves daños producidos por el consumo de tabaco y la EHTA son fundamentos para plantear políticas públicas destinadas a proteger la salud de la población.

Ricardo Antonio Fernández

Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina.
Universidad Católica de Córdoba.

Servicio de Toxicología. Hospital Infantil Municipal
de la Ciudad de Córdoba.

UPA Hospital Infantil Municipal de la Ciudad de
Córdoba.

E-mail: rfernandez@campus1.uccor.edu.ar

A less known matter about the consumption of tobacco and exposure to environmental tobacco smoke concerns to the harmful effects on reproductive health in both sexes.

In males, changes in seminal quality parameters and differences in sex hormone levels were reported in current smokers compared to nonsmokers; demonstrating a possible endocrine disruptor effect.

Many cigarette smoke components were found in ovarian tissue, endometrial and follicular fluid, affecting various stages of reproductive function. These effects are dose dependent and influenced by other toxic substances and hormonal status.

Active and passive smoking are associated with earlier onset of menopause, lower fertility rates and higher rates of failure in assisted reproduction procedures.

Adverse consequences during pregnancy, increased perinatal morbidity and infant mortality, ectopic pregnancy, spontaneous abortion, premature rupture of membranes and preterm delivery, fetal growth disorders, chronic hypoxia, low birth weight and increased risk of malformations are some of the reported effects.

Antenatal or postnatal exposure is associated with increased risk of sudden infant death syndrome. In addition, different effects during childhood were reported, being respiratory and neurocognitive disorders the more common, as also lower rates of onset and duration of breastfeeding.

The recognition of these numerous and serious health problems caused by smoking and EHTA is a strong argument to raise public policies to protect the health of the population.

Es ampliamente reconocido el impacto negativo en salud que genera el consumo de tabaco y la exposición al humo de tabaco ambiental (EHTA) como factores de riesgo para diversas enfermedades. Un cúmulo de evidencia creciente generada a partir de datos toxicológicos, experimentales y epidemio-

lógicos recolectados a partir de la segunda mitad del siglo pasado han establecido que el consumo de tabaco es la mayor causa prevenible de morbilidad y mortalidad en el mundo (WHO, 2011) produciendo más de 6 millones de muertos cada año. Se estima que la mitad de los fumadores muere de una patología

relacionada al consumo de tabaco y que su promedio de vida es 10-15 años menor que los no fumadores. En Argentina son 40.000 los fallecidos anualmente por enfermedades relacionadas a su consumo. Esto es el 16% del total de las muertes en mayores de 35 años; siendo las principales causas de muerte: las enfer-

medades cardíacas, el cáncer y las afecciones respiratorias (Ministerio de Salud, 2009).

- Un aspecto no tan conocido por el público general pero sí en ámbitos académicos es la afectación que el consumo de tabaco y la EHTA generan en la salud reproductiva tanto masculina como femenina.
- Por otra parte, la exposición prenatal y postnatal temprana en el consumo materno de tabaco ocasiona una serie de efectos indeseables sobre la salud fetal e infantil con serias repercusiones en el seguimiento del niño (EPA, 1999; Sadeu y cols., 2010).

El reconocimiento sobre los numerosos y graves daños para la salud producidos por el consumo de tabaco y la EHTA son los fundamentos para plantear políticas públicas destinadas a proteger la salud de la población en general, tanto fumadores como no fumadores.

La presente revisión tiene como objetivo contribuir a la divulgación médica y pública sobre estos efectos con el propósito de aportar al cambio en la percepción social del tabaco.

■ CONSTITUYENTES DEL HUMO DE TABACO Y EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

El humo del tabaco es una mezcla compleja de gases y partículas los cuales contienen más de 4.000 sustancias químicas en su composición y, entre ellas, más de 40 sustancias químicas cancerígenas en animales y en el hombre, siendo las principales los hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, benceno, arsénico, entre otros (Pappas, 2011).

Existen dos tipos diferentes de humo de tabaco: la corriente principal, aquella que aspira el fumador al inhalar el cigarrillo, y la corriente secundaria o lateral que es el humo que se desprende desde la punta encendida entre una y otra bocanada. Este último se corresponde al humo de tabaco ambiental (HTA) que queda en suspensión donde hay personas fumando. El 85% proviene de la corriente lateral del cigarrillo en combustión y el 15% al humo de la corriente principal espirado por los fumadores (Bello y cols., 2005).

Debido a que las temperaturas son más bajas en el cono ardiente del cigarrillo entre inhalaciones, la mayoría de los productos de pirólisis parcial son más altos en el humo lateral respecto al humo principal haciendo que la exposición al humo de tabaco en fumadores pasivos y activos resulte diferente (Samet y cols., 1999).

El humo de la corriente lateral tiene mayores concentraciones de algunas sustancias tóxicas y carcinogénicas aunque su dilución en aire ambiental reduce las concentraciones inhaladas por el fumador pasivo respecto al fumador activo (National Research Council, 1986).

Esto explica que los niveles de partículas respirables, nicotina, monóxido de carbono, acroleína, formaldehído y muchas otras presentes en el humo de tabaco aumenten en ambientes cerrados.

La detección de algunos de los componentes del humo de tabaco o sus metabolitos en fluidos corporales o en aire alveolar proporciona evidencia de exposición al humo del tabaco, tanto en fumadores activos como pasivos.

En la actualidad, los marcadores más sensibles y específicos para la

exposición al humo del tabaco son la nicotina y su metabolito: la cotinina (National Research Council, 1986).

Ésta se forma por oxidación de la nicotina por el citocromo P450, metabolizándose extensamente y sólo el 17% de la misma se elimina inalterada en la orina.

La vida media de la nicotina circulante es generalmente menor a 2 horas (Benowitz y cols., 1983), por lo que las concentraciones de nicotina en fluidos corporales reflejan exposiciones recientes. En contraste, la cotinina, cuya vida media es de alrededor de 10 horas en sangre de los fumadores activos (Benowitz y cols., 1983) proporciona información acerca de una exposición más prolongada, siendo el marcador biológico más importante para distinguir entre fumadores, no fumadores expuestos y no fumadores no expuestos al humo de tabaco ambiental y su grado de exposición (EPA, 2005). Sin embargo, la medición de nicotina ambiental como método de exposición es el más utilizado por sencillez y costo.

Otras metodologías también pueden aplicarse como: monóxido de carbono en aire espirado, tiocianato en fluidos corporales y los niveles de carboxihemoglobina, aunque tienen menor sensibilidad y especificidad que la determinación de cotinina para evaluar la EHTA (EPA, 2005; Jarvis y cols., 1984).

■ EFECTOS DEL CONSUMO DE TABACO Y LA EHTA EN LA SALUD REPRODUCTIVA

Según la organización Mundial de la Salud, aproximadamente un tercio de la población mundial mayor de 15 años es fumador (WHO, 2011).

- En nuestro país, según datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2009, 26% de las mujeres en edad fértil son fumadoras y consumen un promedio de 9,4 cigarrillos diarios; existiendo un 34 % que sufren EHTA (Ministerio de Salud 2009).

Si bien no existen datos fidedignos de tasas de tabaquismo y embarazo en nuestro país, un estudio realizado en 2010 encuestó 800 mujeres embarazadas del conurbano bonaerense mostrando que 32,3 % eran fumadoras al inicio del embarazo y de estas el 13,3 % continuó fumando hasta el final de la gestación. Estos datos resultan relevantes, desde el momento que colocaría a Argentina dentro de los países con mayores tasas de tabaquismo durante el embarazo (Ministerio de Salud, 2009).

Algunas de las variables asociadas al consumo de tabaco en la gestación son entre otras: el nivel socioeconómico, menor educación, ser madre soltera y tener pareja fumadora.

Las evidencias científicas actuales indican que tanto en hombres como en mujeres el tabaquismo afecta la salud reproductiva más que el consumo de cafeína o alcohol en dosis comparables (Sadeu y cols., 2010).

■ AFECTACIÓN SOBRE LA SALUD REPRODUCTIVA MASCULINA

La infertilidad implica alrededor del 10-15% de las parejas del mundo (Spreof y cols., 2005).

Los factores masculinos corresponden al 35% de todas las causas de infertilidad; siendo el consumo de tabaco un factor ambiental reconocido por los efectos biológicos sobre el semen (Taszarek y cols., 2005;

Hassa y cols., 2006; Pasqualotto y cols., 2006; Speniak y cols., 2006).

Los cambios operados han sido ampliamente descriptos aunque sus mecanismos íntimos no han sido completamente elucidados (Kobayashi y cols., 2012). Si bien se han reportado cambios en los parámetros de la evaluación seminal como: morfología, motilidad y concentración de espermatozoides, existen algunas inconsistencias en la relación entre estos hallazgos y la etiología de infertilidad; así como una falta de concordancia entre los niveles de consumo y las afecciones observadas (Davar y cols., 2012). Una de las hipótesis en relación con la potencial causalidad de infertilidad podría relacionarse con fenómenos inflamatorios operados sobre los espermatozoides los cuales dificultan la fecundación (Saleh y cols., 2002).

Otro de los cambios reportados en fumadores actuales, en relación a salud reproductiva masculina, tiene que ver con diferencias observadas en las concentraciones de las hormonas sexuales: FSH, LH, prolactina y testosterona respecto a no fumadores (Richtoff y cols., 2008; Blanco-Muñoz y cols., 2012). Estos reportes brindan evidencia en favor del efecto disruptor endocrino del consumo de tabaco sobre el perfil hormonal masculino.

■ AFECCIONES REPRODUCTIVAS FEMENINAS

El consumo de tabaco constituye uno de los principales factores prevenibles que afectan a la salud de las mujeres en edad reproductiva (Munzer y cols., 1993; Kendrick y cols., 1996; Sadeu y cols., 2010).

El humo del cigarrillo contiene cerca de 4.000 compuestos tóxicos reconocidos incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)

por ejemplo: benzo[a]pireno (BaP), fenantreno, pireno, nitrosaminas, metales pesados como cadmio, plomo y cobalto, alcaloides (nicotina) y aminas aromáticas (Kaiserman y Rickert, 1992; Ding y cols., 2005) que afectan diferentes niveles de la función reproductiva.

El tabaquismo se asocia con un deterioro en la vida reproductiva tal como un inicio más temprano de la menopausia (Jick y Porter, 1977), un mayor riesgo de infertilidad (Augood y cols., 1998; de Mouzon y Belaisch-Allar, 2005), menores tasas de fecundidad (Baird y Wilcox, 1985; Tzonou y cols., 1993; Bolumar y cols., 1996; Hull y cols., 2000) y mayores índices de fracaso en los procedimientos de reproducción asistida (Hughes y Brennan, 1996; Feichtinger y cols., 1997; Augood y cols., 1998; Klonoff-Cohen y cols., 2001; Neal y cols., 2005; Wright y cols., 2006).

- El tabaquismo se asocia con un deterioro en la vida reproductiva:
- Inicio más temprano de la menopausia.
- Mayor riesgo de infertilidad.
- Menores tasas de fecundidad.
- Mayores índices de fracaso en los procedimientos de reproducción asistida.

En un metaanálisis reciente (Wahlen y cols., 2009) que involucró 21 estudios que investigaron los efectos de fumar en los resultados de la fecundación asistida, el hábito de fumar se asoció con una menor probabilidad de embarazo clínico, un mayor riesgo de embarazo ectópico, aborto involuntario y una menor probabilidad de nacidos vivos por ciclo. A pesar de la existencia de controversia en algunos de sus

resultados, los estudios realizados sobre procedimientos de fertilización asistida han demostrado que el humo del cigarrillo tenía efectos deletéreos en todas las etapas del procedimiento: sensibilidad de ovario (Elenbogen y cols., 1991; Hughes y cols., 1994; El-Nemr y cols., 1998), número de ovocitos (Van Voorhis y cols., 1996; El-Nemr y cols., 1998; Klonoff-Cohen y cols., 2001); fertilización (Fuentes y cols., 2010; Wright y cols., 2006; Gruber y cols., 2008) e implantación y principios de placentación (Winter y cols., 2002; Soares y cols., 2007).

En un estudio llevado a cabo en Finlandia sobre un total de 2.198 mujeres embarazadas Suonio (1990) observó que el tabaquismo materno se halla vinculado a infertilidad, acentuándose en el grupo de mayor edad.

Una reciente revisión sistemática evaluó la evidencia disponible existente entre los compuestos tóxicos presentes en el humo del cigarrillo y los efectos potenciales sobre las distintas etapas de la reproducción (Dechanet y cols., 2011). Los autores evaluaron la literatura científica existente en la temática incluyendo estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales intentando generar hipótesis causales y mecanismos fisiopatológicos que expliquen los hallazgos observados. En sus resultados observaron que muchos de los componentes presentes en el humo del cigarrillo se encuentran presentes en tejido ovárico, endometrio y fluido folicular y afectan cada una de las etapas de la función reproductora: foliculogénesis, esteroidogénesis, transporte de embriones, receptividad endometrial, angiogénesis, flujo sanguíneo uterino y actividad del miometrio uterino. Estos efectos del humo del tabaco son dependientes de la dosis y están influenciados por la presencia de otras sustancias tóxi-

cas y el estado hormonal. La sensibilidad individual, la dosis, el tiempo y tipo de exposición también juegan un papel importante en el impacto de los componentes del humo sobre la fertilidad humana (Dechanet y cols., 2011).

Algunos de los mecanismos que explican las afecciones reproductivas son: estrés oxidativo anormal, aumento de la apoptosis celular, deterioro de la función nuclear de los ovocitos, afectación de los mecanismos de motilidad tubaria, efectos disruptores endocrinos que promueven caída en la producción y expresión estrogénica, alteración en los niveles de gonadotrofinas (LH y FSH) e inhibición de la actividad de la aromataza de la granulosa ovárica (Dechanet y cols., 2011).

■ TABACO Y EMBARAZO

Numerosos estudios han demostrado de forma contundente la relación entre el consumo de tabaco y una serie de efectos adversos en la gestación que aumentan la mortalidad y la morbilidad perinatal e infantil (Higgins, 2002; Chatenoud y cols., 1998; Castellanos y cols., 1998; Blair y cols., 1996).

Entre los efectos negativos en salud perinatal respecto al hábito de fumar se han reportado: embarazos ectópicos, aborto espontáneo, rotura prematura de membranas y parto prematuro (Higgins, 2002; Chatenoud y cols., 1998; Castellanos y cols., 1998), trastornos del crecimiento fetal, bajo peso al nacer (Higgins, 2002; Pichini y cols., 2002).

Otro de los efectos biológicos observados en el feto es el de padecer una situación de hipoxia crónica que se traduce en una elevación del hematocrito y un bajo peso al nacer (Al-Alawi y cols., 2000). Esto último parece relacionado con el número

de cigarrillos que fuma la madre cuyos efectos se manifiestan particularmente cuando fuma durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo.

Además, si bien no se ha establecido claramente que el tabaquismo produzca un aumento en la tasa promedio de defectos congénitos existen datos en relación a un aumento de la tasa de algunas malformaciones (Poletta y cols., 2010, U.S. Department of Health and Human Services, 2001), algunos estudios indican su posible asociación con anomalías específicas, como cardiopatías congénitas (Kallen, 1999), craniosinostosis (Alderman y cols., 1991; Honein y cols., 2000) y fisuras orales (Khouri y cols., 1989, Wyszynski y cols., 1997; Chung y cols., 2000).

La afectación de la gestación ha sido descrita en todas las edades. Las madres adolescentes que fuman durante el embarazo tienen mayor riesgo de tener un hijo de bajo peso, un parto prematuro o la muerte perinatal. Experimentan la menopausia natural a más temprana edad que las no fumadoras y, tal vez, más síntomas menopáusicos (CDC, 2001).

Una preocupación particular en relación al hábito de fumar durante el embarazo tiene que ver con su asociación con el incremento del riesgo del síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) para lo cual existe evidencia que apoya esta observación (Blair y cols., 1996).

Posteriormente al nacimiento, se han observado en recién nacidos de madres fumadoras síntomas aislados temporales de irritabilidad y temblor similares a los de un posible síndrome de abstinencia neonatal a la nicotina (García Algar, 2001).

A mediano y largo plazo, se han reportado diferentes repercusiones durante la infancia siendo las alteraciones en el aparato respiratorio del niño y retrasos en el desarrollo cognitivo, los efectos reportados más ampliamente en hijos de madres fumadoras (De Lorenze y cols., 2002; Leonardi-Bee y cols., 2008; Warren y cols., 2008; Tager y cols., 1993; Weitzman y cols., 1990; Llorens y cols., 1987; Weitzman y cols., 1992; Stick y cols., 1996; Ehrlich y cols., 1996).

El tabaquismo materno se asocia, además, con tasas más bajas de inicio de la lactancia y con una menor duración de ésta, una asociación que en la mayoría de los estudios persiste tras ajustar por otros factores sociales y reproductivos (Sayers y cols., 1995; Horta y cols., 1997; Arena, 2003, Sacristán y cols., 2011).

■ EFECTOS DE LA EHTA EN LA SALUD REPRODUCTIVA

Los componentes del HTA pueden difundir a la placenta de madres no fumadoras expuestas. La presencia de distintos compuestos mutagénicos y carcinogénicos del HTA en placenta, líquido amniótico y sangre del cordón umbilical de fetos de madres fumadoras pasivas es una evidencia de tal exposición. Además el aumento del hematocrito en fetos de madres expuestas al HTA indican de manera indirecta hipoxia, probablemente ocasionada por la vasoconstricción placentaria inducida por la nicotina (Lindbohm, 2002).

Existe evidencia que sugiere que la EHTA afecta la fertilidad y fecundidad en la mujer. En mujeres no fumadoras cuyos cónyuges fuman la edad de la menopausia disminuye en promedio 2 años (Everson y cols., 1986).

La mayor evidencia de los efectos en la salud reproductiva de la EHTA está en el efecto sobre el peso de nacimiento. Un metaanálisis, luego de evaluar 25 estudios, encontró una disminución del peso de nacimiento y aumento de la tasa de recién nacidos de bajo peso al nacer entre 10 a 30% (Windham y cols., 1999).

Existe evidencia sugerente que asocia la EHTA con un riesgo mayor de partos prematuros (Lindbohm, 2002). En abortos espontáneos, fecundidad y defectos de nacimiento la evidencia es débil y no concluyente.

■ EFECTOS DE LA EHTA Y SMSI

La asociación con SMSI y EHTA ha sido un tema controvertido respecto a los efectos de la exposición pre y postnatal al HTA.

- En la actualidad, existe evidencia clara de que el hábito tabáquico en los padres ha sido asociado con aumento de riesgos para SMSI, siendo mayor si ambos padres son fumadores (5,19), 5,05 si la madre es fumadora y si sólo el padre es fumador, es 2,12 (Brooke y cols., 1997; Mitchell, 1997).

Un metaanálisis de Anderson y Cook (1997) incluyó cuatro estudios que comunican los efectos de la EHTA postnatal controlando la exposición materna prenatal, brinda también evidencia que apoya esta asociación existiendo además una posible relación dosis-efecto entre la cantidad de cigarrillos fumados en el hogar y el riesgo de SMSI (Klonooff-Cohen, 1995; Mitchell y cols., 1997).

Varios han sido los mecanismos propuestos en relación al HTA y el riesgo de SMSI. Esta asociación se

ha fortalecido por la evidencia de efectos sobre regiones cerebrales responsables del control cardiorrespiratorio, los receptores autonómicos cardíacos, el diámetro de la vía aérea y la capacidad de respuesta frente a la hipoxia inducida por apnea o humo de tabaco. Resumiendo los diferentes trabajos, se estima aumento del riesgo con OR 2,59 (EPA, 2005).

■ PAPEL DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y EL CONSUMO DE TABACO EN LA MUJER

El rol de los integrantes de los equipos de salud resulta esencial en inducir a la paciente a dejar de fumar y su compromiso debe basarse en la difusión de información y la oferta de apoyo a la paciente.

Informar y aconsejar a las mujeres para dejar de fumar y promover programas de promoción y educación sanitaria sobre control del tabaquismo, son acciones preventivas claves en la disminución de la exposición tabáquica.

La gestación es un momento clave para estimular a las mujeres a dejar de fumar porque las pacientes están preocupadas no sólo por su propia salud sino también por la del feto.

Obstetras, ginecólogos, médicos generales, pediatras, enfermeros, bioquímicos y farmacéuticos ocupan una posición privilegiada que permite aconsejar y estimular a las mujeres a dejar de fumar.

Los medios de comunicación también cumplen un importante cometido al llegar a las mujeres que necesitan pero no buscan información o no son conscientes de los efectos adversos del tabaco sobre su salud.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Al-Alawi E, Jenkins D. (2000). Does maternal smoking increase the risk of neonatal polycythemia? *Ir Med J* 93: 175-176.
- Alderman BW, Takahashi ER, LeMier MK. (1991). Risk indicators for talipes equinovarus in Washington State, 1987-1989. *Epidemiology* 2: 289-292.
- Anderson HR, Cook DG. (1997). Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 52: 1003-1009.
- Arena J. (2003). La lactancia materna en la estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. *An Pediatr (Barc)* 58: 208-210.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. (1998). Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 13: 1532-1539.
- Baird DD, Wilcox AJ. (1985). Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA* 253: 2979-2983.
- Bello S S., Michalland H S, Soto I M, Contreras N C, Salinas C J. (2005). Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. *Rev Chil Enferm Respir* 21: 179-192.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P, Jones RT, Osman AL. (1983). Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 34: 604-611.
- Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. (1996). Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. *BMJ* 313: 195-198.
- Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C. (2012). Effect of current tobacco consumption on the male reproductive hormone profile. *Sci Total Environ* 426: 100-105.
- Bolunar F, Olsen J, Boldsen J. (1996). Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfertility. The European Study Group on Infertility and Subfertility. *Am J Epidemiol* 143: 578-587.
- Brooke H, Gibson A, Tappin D, Brown H. (1997). Case-control study of sudden infant death syndrome in Scotland, 1992-5. *BMJ* 314: 1516-1520.
- Castellanos ME, Nebot M. (1998). Embarazo y tabaquismo: magnitud del problema y prevención desde los sistemas sanitarios. *Med Clin (Barc)* 111: 670-674.
- CDC. (2001). Surgeon General's Report—Women and Smoking. Disponible en línea en http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2001/executive_summary/pdfs/execsumm.pdf Accedido el 29/04/2013.
- CDC. (1997). Medical-care expenditures attributable to cigarette smoking during pregnancy: United States, 1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 46: 1048-1050.
- Chatenoud LC, Parazzini F, Di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus A, et al. (1998). Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 8: 520-526.
- Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. (2000). Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 105: 485-491.
- Davar R, Sekhvat L, Naserzadeh N. (2012). Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. *J Med Life* 5: 465-468.
- De Lorenze GN, Kharrazi M, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT. (2002). Exposure to environmental tobacco smoke in pregnant women: the association between self-report and serum cotinine. *Environ Res* 90: 21-32.
- de Mouzon J, Belaisch-Allart J. (2005). Consequences on women's fecundity and on assisted reproductive technology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 34: 112-118.
- Ding YS, Trommel JS, Yan XJ, Ashley D, Watson CH. (2005). Determination of 14 polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from domestic cigarettes. *Environ Sci Technol* 39: 471-478.
- Ehrlich RI, Du-Troit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. (1996). Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 681-688.
- Elenbogen A, Lipitz S, Mashlach S, Dor J, Levran D, Ben-Rafael Z. (1991). The effect of smoking on the outcome of in-vitro fertilization—embryo transfer. *Hum Reprod* 6: 242-244.

- El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinski JG. (1998). Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 13: 2192-2198.
- EPA. (2005). Report of the California Environmental Protection Agency. www.arb.ca.gov/toxics/ets/dreport/dreport.htm
- Everson R B, Sandler D P, Wilcox A J, Schreinemachers D, Shore D L, Weinberg C. (1986). Effect of passive exposure to smoking on age at natural menopause. *BMJ* 293: 792.
- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. (1997). Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 14: 596-599.
- Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, Arguello B, Diaz M, Pommer R. (2010). Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 93: 89-95.
- García-Algar O, Puig C, Méndez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. (2001). Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *J Epidemiol Community Health* 55: 687-688.
- Gruber I, Just A, Birner M, Losch A. (2008). 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* 90: 1249-1252.
- Hassa H, Yildirim A. (2006). Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 33: 19-22.
- Higgins S. Smoking in pregnancy. (2002). *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 145-151.
- Honein MA, Rasmussen SA. (2000). Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 62: 145-146.
- Horta BL, Barros FC, Menezes AM, Victoria CG. (1997). Environmental tobacco smoke and breastfeeding duration. *Am J Epidemiol* 146: 128-133.
- Hughes EG, Brennan BG. (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 66: 679-689.
- Hughes EG, Yeo J, Claman P, Young-Lai EV, Sagle MA, Daya S, Collins JA. (1994). Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. *Fertil Steril* 62: 807-814.
- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. (2000). Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 74: 725-733.
- Jarvis MJ, Russel MA. (1984). Measurement and estimation of smoke dosage to non-smokers from environmental tobacco smoke. *Eur J Respir Dis* 133: 68-75.
- Jick H, Porter J. (1977). Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1: 1354-1355.
- Kaiserman MJ, Rickert WS. (1992). Carcinogens in tobacco smoke: benzo[a]pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. *Am J Public Health* 82: 1023-1026.
- Kallen K. (1999). Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 15: 731-737.
- Kendrick JS, Merritt RK. (1996). Women and smoking: an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 175: 528-535.
- Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mullin J. (1989). Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 143: 333-337.
- Klonoff-Cohen H S, Edelstein S L, Lefkowitz E S, Srinivasan I P, Kaege D, Chang J C, et al. (1995). The effects of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA* 173: 795-798.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. (2001). Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 16: 1382-1390.
- Kobayashi H, Nagao K, Nakajima K. (2012). Focus issue on male infertility. *Adv Urol* 2012;2012:823582. doi: 10.1155/2012/823582.
- Leonardi-Bee JA, Smyth AR, Britton J, Coleman T. (2008). Environmental tobacco smoke on fetal health: systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93: F351-361.
- Lindbohm M-L, Sallmén M, Taskinen H. (2002). Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J*

- Work Environ Health* 28 suppl 2: 84-96.
- Lindley AA, Becker S, Gray RH, Herman AA. (2000). Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown-heel length, head circumference, ponderal index, and brain: body weight ratio. *Am J Epidemiol* 152: 219-225.
- Llorens J, Tauler E. (1987). Tabaquismo pasivo en niños con padres fumadores. *Med Clin (Barc)* 89: 40-44.
- Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Tabaco. Disponible en línea en: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/index.php/informacion-para-profesionales/tabaquismo-en-el-mundo-generalidades/situacion-en-nuestro-pais> Accedido el 28/04/13
- Ministerio de Salud de la Nación (2009). Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2009. Módulo de Tabaco. Disponible en línea en: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/index.php/informacion-para-profesionales/tabaquismo-en-el-mundo-generalidades/situacion-en-nuestro-pais/consumo-en-embarazadas> Accedido el 29/04/13
- Mitchell E A, Tuohy P G, Brunt J M, Thompson J M, Clements M S, Stewart A W, et al. (1997). Risk factors for sudden infant death syndrome following the prevention campaign in New Zealand: a prospective study. *Pediatrics* 100: 835-840.
- Munzer A. (1993). Smoking and health in the Americas: a 1992 report of the Surgeon General, in collaboration with the Pan American Health Organization. *Am J Epidemiol* 138: 879-881.
- National Research Council. (1986). Environmental Tobacco Smoke: Measuring exposures and assessing health effects. Washington, D.C.: National Academy Press, pp. 25-53.
- Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. (2005). Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 20: 2531-2535.
- El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinskas JG. (1998). Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 13: 2192-2198.
- Pappas RS. (2011). Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics* 3: 1181-1198.
- Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. (2006). Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 97: 324-326.
- Pichini S, Puig C, García-Algar O, Pacifici R, Figueroa C, Vall O, et al. (2002). Efectos neonatales del hábito tabáquico durante el embarazo y determinantes socio-demográficos en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 118: 53-56.
- Poletta FA, López-Camelo JS, Gili JA, Montalvo G, Castilla EE, Red del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas en Ecuador. (2010). Consumo y exposición al humo de tabaco en mujeres embarazadas de Ecuador. *Rev Panam Salud Publica* 27: 56-65.
- Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A. (2008). Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 31: 31-39.
- Sacristán Martín AM, Red Centinela Sanitaria de Castilla y León et al. (2011). Situación actual y factores que condicionan la lactancia materna en Castilla y León. *Rev Pediatr Aten Primaria* 13: 33-46.
- Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. (2010). Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: Reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 40: 633-652.
- Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. (2002). Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 78: 491-499.
- Samet JM, Wang SS. (2006). Environmental Tobacco Smoke. En: *Environmental Toxicants: Human Exposures and their Health Effects*. Lippman M, Editor. New York: Wiley and Sons, pp. 319-376.
- Sayers G, Burke R, Corcoran R, Thornton L. (1995). Influences on breast feeding initiation and duration. *Ir J Med Sci* 164: 281-284.
- Sepaniak S, Forges T. (2006). The influence of cigarette smoking on human sperm quality and DNA fragmentation. *Toxicology* 223: 54-60.
- Soares SR, Simon C, Remohi J, Pelli-cer A. (2007). Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 22: 543-547.
- Speroff L, Fritz MA. (2005). Female Infertility. En: *Clinical Gynecolo-*

- gic Endocrinology & Infertility*, 7th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1137-1191.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, Le-Souef PN. (1996). Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 348: 1060-1064.
- Suonio S, Saarikoski S, Kauhanen O, Metsäpelto A, Terho J, Vohlonen I. (1990). Smoking does affect fecundity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 34: 89-95.
- Tager I, Hanrahan J, Tosteson T. (1993). Lung function, pre and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 147: 811-817.
- Taszarek HG, Depa-Martynów M, Derwich K, Pawelczyk L, Jedrzejczak P. (2005). The influence of cigarette smoking on sperm quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Przeegl Lek* 62: 978-981.
- Tzonou A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Aravandinos D, Kalandidi A, Margaritis D, Goldman M, Toupadaki N. (1993). Induced abortions, miscarriages and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility. *J Epidemiol Community Health* 47: 36-39.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2001). *Women and smoking: a report of the Surgeon General*. Washington DC: Public Health Service, Office of the Surgeon General.
- US Department of Health and Human Services. (1999). *Smoking and tobacco control*. National Cancer Institute (NCI): Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Monograph N°10 (Bethesda, MD): National Institutes of Health.
- US National Research Council, Committee on Passive Smoking. (1986). *Environmental tobacco smoke: Measuring exposures and assessing health effects*. Washington DC: National Academy Press.
- Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AE, Syrop CH. (1996). The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 88: 785-791.
- Warren CW, Jones NR, Peruga A, Chauvin J, Baptiste JP, Silva VC, et al. (2008). Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant: Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 Reporting Areas, 2004. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 57: 1-28.
- Weitzman M, Gotmaker S, Sobol A. (1992). Maternal smoking and behavioral problems of children. *Pediatrics* 90: 342-348.
- Weitzman M, Gotmaker S, Klen D. (1990). Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 85: 505-511.
- Winhdam GC, Eaton A, Hopkins B. (1999). Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birth weight: a meta-analysis and new data. *Pediatr Perinat Epidemiol* 13: 35-57.
- Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. (2002). Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 17: 3220-3223.
- World Health Organization Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. April 2011. Disponible en línea: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_chapter1.pdf Accedido el 27/04/13
- Wright KP, Trimarchi JR, Allsworth J, Keefe D. (2006). The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 21: 2930-2934.
- Wright KP, Trimarchi JR, Allsworth J, Keefe D. (2006). The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 21: 2930-2934.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. (1997). Maternal cigarette smoking and oral clefts: a metaanalysis. *Cleft Palate Craniofac J* 34: 206-210.

■ GLOSARIO

Metaanálisis: Estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes ensayos clínicos, sobre un problema de salud determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles.



Ciencia Tecnología Innovación

34 CENTROS DE INVESTIGACIÓN PROPIOS, ASOCIADOS, VINCULADOS O EN RED

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO

CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

PROGRAMA DE BECAS

- Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
- Becas de estudio
- Becas de perfeccionamiento

SUBSIDIOS

- Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
- Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
- Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA EMPREDEDORA

PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA

PROGRAMA EMPRECIC

CRÉDITO FISCAL

PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN EMPREDEDORISMO



comisíondeinvestigaciones.
cientificas

www.cic.gba.gov.ar