

Marihuana y fertilidad masculina.

Brigitte Esmeralda Gutiérrez-Alejandro¹, Rebeca Marlen Flores-Martínez¹,
Yadira Libertad Hernández-Rueda¹; Víctor M. Torres-Flores²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.6> Ciudad de México

Resumen:

Objetivos: Realizar una búsqueda de información sobre los efectos negativos de la marihuana en la fertilidad masculina y determinar cómo esto afecta la reproducción humana.

Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica mediante MEDLINE, PUBMED, Embase, ClinicalKey, LILACS, UpToDate y la Biblioteca Cochrane, en toda la literatura publicada hasta julio de 2021.

Resultados: El cannabis, usualmente conocido como marihuana, es la droga de mayor consumo, cultivo y tráfico de todo el mundo; si bien esta droga se consume inhalada o ingerida en alimentos o bebidas debido a sus efectos psicoactivos en el organismo (euforia y relajación), hay que considerar que tiene otros efectos sobre el organismo, una preocupación que ha surgido en los últimos años es el efecto de esta droga sobre el sistema reproductor masculino y cómo esto afectará en la reproducción humana. Se ha demostrado que el uso episódico de marihuana se ha asociado a una disminución de la liberación de hormonas sexuales, reducción del recuento de espermatozoides, movilidad,

viabilidad, morfología e inhibición de la reacción acrosómica.

Conclusiones: se ha concluido que el THC como droga puede afectar las funciones cruciales de los espermatozoides y afectar negativamente a la fertilidad masculina. Dado que el consumo de la marihuana está en aumento y esto continuará progresivamente en años futuros es imperativo observar y analizar su implicación en la fertilidad y reproducción humana.

Palabras Clave:

Revisión sistemática. Marihuana. Reproducción. Fertilidad masculina. Sistema endocannabinoide. Espermatozoides. Cannabis. THC. Infertilidad.

Abreviaturas: THC (delta-9-tetrahidrocannabinol)

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP 04510. Apartado Postal 70-297 México, D.F., México.

² Autor de correspondencia Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP 04510. Apartado Postal 70-297 México, D.F., México. Celular: (5255) 1385-1597, oficina: (5255) 5623- 2164, e-mail: victor_tf2002@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un padecimiento que afecta a muchos hombres en el mundo, por lo tanto se ha intentado identificar los factores que predisponen a este padecimiento, como son la susceptibilidad genética, la nutrición, el peso, el ejercicio físico, el estrés psicológico, la exposición prenatal y posnatal a los disruptores endocrinos químicos ambientales y los factores ocupacionales, ya que se considera que tienen efectos deletéreos sobre la función reproductiva masculina. Del mismo modo, las adicciones, como el tabaquismo, el consumo de drogas ilícitas y el consumo de alcohol y cafeína, pueden afectar negativamente a la fertilidad.

Pero... ¿y la marihuana? ¿Cómo se relaciona la marihuana con la fertilidad masculina?

El cannabis, usualmente conocido como marihuana, es la droga de mayor consumo, cultivo y tráfico de todo el mundo; si bien esta droga se consume inhalada o ingerida en alimentos o bebidas debido a sus efectos psicoactivos en el organismo (euforia y relajación), hay que considerar que tiene otros efectos sobre el organismo. En los últimos años ha disminuido el tabú social de su consumo, por lo que se ha aceptado cada vez más su uso tanto espiritual, como recreativo, y se han abierto puertas hacia su consumo medicinal; dando paso a su legalización en distintos países como Estados Unidos.

En la actualidad hay opositores y defensores de la idea de la legalización de esta droga, se sustenta que tiene usos benéficos sobre pacientes con padecimientos crónicos, un ejemplo, son los pacientes con cáncer, aquellos que padecen dolor crónico, epilepsia, trastornos como la demencia, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de ansiedad social,

la depresión, el trastorno por consumo de tabaco y el dolor neuropático, con diversos grados de éxito; sin embargo los opositores afirman que hay que prever efectos adversos no conocidos de esta droga en la fisiología humana, lo que genera una preocupación e interrogante; una preocupación que ha surgido en los últimos años es el efecto de esta droga sobre el sistema reproductor masculino y cómo esto afectará en la reproducción humana.

Sus efectos psicoactivos se producen por la liberación del compuesto cannabinoides, dentro de los que se destaca el tetrahidrocannabinol (THC), que se produce mediante la descarboxilación del ácido tetrahidrocannabinólico contenido en la marihuana, el THC que se unen a los receptores cannabinoides que forman parte del sistema endocannabinoide (ECS). En el cuerpo hay lípidos endógenos que imitan a los compuestos cannabinoides, se conocen como endocannabinoides, se han caracterizado cuatro, el éter de araquidonoilglicerol, virodhamina, N-araquidonoiletanolamina o anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). AEA y 2-AG son los miembros mejor caracterizados que pertenecen a esta familia de biolípidos, y ambos son considerados como los principales endocannabinoides del cuerpo humano. Algo importante de destacar es que el sistema endocannabinoide se ha identificado en diferentes niveles del tracto reproductivo masculino, y por lo tanto se considera que este sistema está involucrado en la fisiología de la función testicular endocrina y exocrina y, en consecuencia, en la fertilidad masculina. Hasta el momento se han descrito dos subtipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) y ambos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G transmembrana, la estimulación de estos

receptores puede conducir a la inhibición de la adenilato ciclasa y la disminución de los niveles de c-AMP y/o la inhibición de ciertos canales de calcio, reduciendo así la entrada de calcio. Los CB1 están principalmente en sistema nerviosos central, se ubican en el área preóptica del hipotálamo, donde se localizan las neuronas secretoras de la hormona luteinizante, aunque también se encuentran en ovario, endometrio, vejiga; y en el sistema reproductor masculino se ubica en testículos, próstata y conductos deferentes. Por otro lado, los receptores CB2 se ubican principalmente en el sistema inmunológico, células periféricas y neuronales. Tanto los receptores CB1 como CB2 están presentes en los espermatozoides. El CB1 se ha localizado en la membrana plasmática de la región acrosómica, la pieza intermedia y el flagelo del espermatozoide, mientras que los receptores CB2 se localizan principalmente en la región post acrosomal, así como en la pieza intermedia y el flagelo.

El ingrediente activo de la marihuana, THC, actúa como antagonista sobre estos receptores, pudiendo alterar la vía de señalización de los cannabinoides endógenos y por lo tanto, las funciones de reproducción.

Como sabemos se necesita un eje HPG (Hipotálamo-hipófisis-gonada) completamente funcional para mantener adecuadamente el proceso de espermatogénesis. La GnRH se libera del hipotálamo que, a su vez, estimula núcleos específicos en la pituitaria para sintetizar y liberar la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). FSH estimula las células de Sertoli para apoyar el desarrollo de los espermatozoides, mientras que la LH conduce a la liberación de testosterona de las células de Leydig. Se

ha demostrado que la liberación de GnRH (gonadotropina coriónica humana) en los hombres es inhibida por AEA y THC a través de la interacción con GABA y otros sistemas, lo que altera todo el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Se han observado muchos estudios controversiales sobre los efectos del cannabis sobre las hormonas sexuales, no obstante, se ha identificado que los niveles de FSH, LH y testosterona se ven disminuidos tras el consumo de esta droga, principalmente en consumidores crónicos.

De igual manera se ha observado que una exposición prolongada al cannabis redujo el peso de la próstata ventral, la vesícula seminal y el epidídimo tanto en ratas como en ratones.

Algo interesante y a la vez preocupante, es lo encontrado recientemente en un estudio de casos y controles. Se observó una asociación específica entre el consumo de marihuana y el riesgo de tumores testiculares (no seminoma e histología mixta). Los autores advirtieron que el uso recreativo y terapéutico de cannabinoides por hombres jóvenes puede conferir potencial maligno a las células germinales testiculares.

Otro hallazgo encontrado es una relación negativa entre el consumo de marihuana y la función sexual, se ha demostrado que el consumo agudo de marihuana aumenta el deseo sexual, pero se informó que el consumo crónico de marihuana reduce la libido en los hombres. Abel se hizo eco de estos sentimientos y afirmó que una cantidad menor de cannabis puede mejorar la actividad sexual, pero cantidades mayores pueden impedir la motivación sexual. En un gran estudio suizo (n > 9000), el cannabis se asoció indirectamente

tanto con la eyaculación precoz como con la disfunción eréctil (DE). Es importante destacar que los hallazgos sobre este punto son controversiales y son necesarios más estudios para corroborar los hallazgos.

Se han reportado diversos efectos de la marihuana en los espermatozoides, principalmente un recuento bajo de estos posterior a una exposición de manera regular, a la vez parece existir una relación inversamente proporcional en cuanto al recuento de espermatozoides y la cantidad de sustancia consumida. Otros estudios, consideran a la marihuana como un factor de riesgo para la presencia de alteraciones en la morfología de los espermatozoides, pero estas anomalías están mejor documentadas en estudios sobre animales. Estudios recientes afirman que la principal alteración inducida por el cannabis sobre la fertilidad masculina, se ve reflejada en diferentes parámetros del semen. El uso de THC en sus diferentes dosis, ya sea terapéutica (0.032 μ M) y recreativas (0.32 y 0.48 μ M) han demostrado reducción dependiente de la dosis, en el número de espermatozoides progresivamente móviles, principalmente se concluye que el consumo como droga recreativa puede afectar negativamente a la fertilidad masculina.

Otros estudios informan sobre el consumo de cannabis entre los hombres en edad fértil en comparación con los hombres que no lo consumen da como resultado una alteración sustancial en el metiloma del ADN de sus espermatozoides a su vez indican que el principal efecto epigenético de la exposición al cannabis puede deberse al componente THC.

El consumo de marihuana en dosis altas (8-20 cigarrillos por día) se asoció con una disminución significativa en la concentración de espermatozoides, que fue precedida por una disminución de la movilidad de los espermatozoides y una

reducción de la morfología normal de los espermatozoides.

También hay estudios donde se concluyó que el consumo de cannabis podría tener efectos nocivos sobre la calidad nuclear de los espermatozoides en hombres infértiles al aumentar las anomalías cromosómicas numéricas y la fragmentación del ADN. El consumo de cannabis induce estos efectos perjudiciales sobre la progresión de la espermatogénesis desde las etapas meióticas hasta la espermiogénesis y, potencialmente, sobre la maduración post-testicular de los espermatozoides en hombres infértiles, pero se deben seguir realizando más estudios.

Como podemos observar que diversos estudios experimentales han demostrado que el uso episódico de marihuana se ha asociado a una disminución de la liberación de hormonas sexuales, reducción del recuento de espermatozoides, movilidad, viabilidad, morfología e inhibición la reacción acrosómica, por lo que se ha concluido que el THC como droga puede afectar las funciones cruciales de los espermatozoides y afectar negativamente a la fertilidad masculina, especialmente en aquellos que ya se encuentran en el límite de la infertilidad.

Dado que el consumo de la marihuana está en aumento y esto continuará progresivamente en años futuros es imperativo observar y analizar su implicación en la fertilidad y reproducción humana.

De hecho, en México se eliminó la prohibición absoluta del cannabis, reformando el artículo 237 de la Ley General de Salud donde se permiten la siembra, producción y cosecha, prescripción médica, transporte, posesión y uso del cannabis exclusivamente con fines médicos y científicos con una previa autorización de la Secretaría de Salud. A su vez, se habilitó el uso medicinal de THC,

reclasificando de la fracción I (sustancias sin valor terapéutico y de grave problema de salud pública) a la fracción II (con valor terapéutico y de grave problema de salud pública) de artículo 245 de la Ley General de Salud.

México aprobó el consumo medicinal de la marihuana en 2017 y comenzó a preparar una ley para el uso recreativo desde 2019 por mandato de la Corte Suprema, que desde 2015 ha reiterado que es inconstitucional prohibir su consumo y ha ido amparando a quien interponía un recurso.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda electrónica mediante MEDLINE, PUBMED, Embase, ClinicalKey, LILACS, UpToDate y la Biblioteca Cochrane, en toda la literatura publicada hasta julio de 2021.

RESULTADOS

La presente revisión sistemática sugiere que el uso de cannabinoides de forma crónica, induce una alteración negativa en la fertilidad masculina, principalmente sobre los valores del semen.

CONCLUSIONES

Se obtuvo información relevante acerca de las consecuencias nocivas del consumo de marihuana sobre la fertilidad masculina.

Referencias

1. Sharma R., Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Factores de estilo de vida y salud reproductiva: tomar el control de su fertilidad [Internet]. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 11: págs.66. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
2. du Plessis, S. S., Agarwal, A., & Syriac, A. . Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility [Internet]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2015 [Citado 1 de noviembre de 2021]. 32 (11), 1575–1588. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10815-015-0553-8>.
3. Cacciola, G., Chioccarelli, T., Ricci, G., Meccariello, R., Fasano, S., Pierantoni, R., & Cobellis, G. The endocannabinoid system in vertebrate male reproduction: a comparative overview [Internet]. *Molecular and cellular endocrinology.* 2008 [Citado 25 de octubre de 2021]. 286 (1-2 Suppl 1), S24–S30. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.mce.2008.01.004>
4. Payne, K. S., Mazur, D. J., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review [Internet]. *Journal of Urology.* 2019 [Citado 1 de diciembre de 2021]. 202(4), 674–681. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000248>
5. Howlett, A. C., Qualy, J. M., & Khachatrian, L. L. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs [Internet]. *Molecular pharmacology.* 1986 [Citado 2 de noviembre de 2021]. 29(3), 307–313. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2869405/>
6. Agirregoitia, E., Carracedo, A., Subirán, N., Valdivia, A., Agirregoitia, N., Peralta, L., Velasco, G., & Irazusta, J. The CB (2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertility and sterility.* 2010 [Citado 2 de diciembre de 2021]. 93(5), 1378–1387. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.fertnstert.2009.01.153>
7. Rossato, M., Ion Popa, F., Ferigo, M., Clari, G., & Foresta, C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function [Internet]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005 [Citado 5 de diciembre de 2021]. 90(2), 984–991. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2004-1287>
8. Aquila, S., Guido, C., Santoro, A., Perrotta, I., Laezza, C., Bifulco, M., & Sebastiano, A. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of the cannabinoid1 receptor and a potential role of anandamide in sperm survival and acrosome reaction [Internet]. *Anatomical record (Hoboken, N.J.:* 2007). 2010 [Citado 8 de diciembre de 2021]. 293(2), 298–309. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ar.21042>
9. Shalet SM. Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 53(2):285–8. Recuperado a partir de: [doi:10.1002/pbc.22000](https://doi.org/10.1002/pbc.22000)

10. Murphy, L. L., Muñoz, R. M., Adrian, B. A., & Villanúa, M. A. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion [Internet]. *Neurobiology of disease*. 1998 [Citado 9 de diciembre de 2021]. 5(6 Pt B), 432–446. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1006/nbdi.1998.0224>
11. Fujimoto GI, Morrill GA, O'Connell ME, Kostellow AB, Retura G. Effects of cannabinoids given orally and reduced appetite on the male rat reproductive system. *Pharmacology*. 1982 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 24(5):303. Recuperado a partir de: doi:10.1159/000137611
12. Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk [Internet]. *Cancer*. 2012 [Citado 1 de noviembre de 2021];118 (21): 5374–83. Recuperado a partir de: doi:10.1002/cncr.27554.
13. Harclerode J, Nyquist SE, Nazar B, Lowe D. Effects of cannabis on sex hormones and testicular enzymes of the rodent. *Adv Biosci*. 1978 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 22–23:395–405. Recuperado a partir de: doi:10.1016/b978-0-08-023759-6.50035-4
14. Yassa HA, Dawood Ael W, Shehata MM, Abdel-Hady RH, Aal KM. Subchronic toxicity of cannabis leaves on male albino rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 29(1):37–47. Recuperado a partir de: doi:10.1177/0960327109354312.
15. Mandal TK, Das NS. Testicular toxicity in cannabis extract treated mice: association with oxidative stress and role of antioxidant enzyme systems. *Toxicol Ind Health*. 2010 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 26(1):11–23. Recuperado a partir de: doi:10.1177/0748233709354553.
16. Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012 [Citado 15 de diciembre de 2021];118 (21): 5374–83. Recuperado a partir de: doi:10.1002/cncr.27554.
17. Chowdhury AR. Effect of pharmacological agents on male reproduction [Internet]. *Adv Contracept Deliv Syst*. 1987 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 3(4):347–52. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12341906/>
18. Abel EL. Marihuana and sex: a critical survey [Internet]. *Drug Alcohol Depend*. 1981 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 8(1):1–22. Recuperado a partir de: [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90082-x](https://doi.org/10.1016/0376-8716(81)90082-x)
19. Mialon A, Berchtold A, Michaud PA, Gmel G, Suris JC. Sexual dysfunctions among young men: prevalence and associated factors. *J Adolesc Health*. 2012 [Citado 15 de diciembre de 2021]; 51(1):25–31. Recuperado a partir de: doi:10.1016/j.jadohealth.2012.01.008.
20. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med*. 1974 [Citado 1 de diciembre de 2021];290(16):872–4. Recuperado a partir de: doi:10.1056/nejm197404182901602.

21. Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod*. 2014 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 29(8):1629–36. Recuperado a partir de: doi:10.1093/humrep/deu116.
22. Whan, L., West, M., McClure, N., & Lewis, S. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertility And Sterility*. 2006 [Citado 13 de diciembre de 2021]. 85(3), 653-660. Recuperado a partir de: doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.0277.
23. Verhaeghe, F., Di Pizio, P., & Bichara, C. Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men [Internet]. *RBMO*. 2020 [Citado 1 de diciembre de 2021]. 40(2), 270–280. Recuperado a partir de: https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1472648319308016.pdf?locale=es_ES&searchIndex=.
24. Ernesto, S., Arroyo, C., De, P., Directiva, L., De, S., República PRESEN, L., El, T., Mario, S., & Carrillo, D. (n.d.). INICIATIVA CON PROYECTO DE DECRETO QUE EXPIDE LA LEY GENERAL PARA EL CONTROL DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS; Y REFORMA DIVERSAS DISPOSICIONES DE LA LEY GENERAL DE SALUD; EL CÓDIGO PENAL FEDERAL; Y LA LEY DEL IMPUESTO ESPECIAL SOBRE PRODUCCIÓN Y SERVICIOS. [Citado 15 de diciembre de 2021] Recuperado a partir de: <https://cannabis.senado.gob.mx/images/pdf/iniciativas/senado/4.%20Iniciativa%20Mario%20Delgado%20Ley%20General%20Cannabis.pdf>
25. Associated Press. México: ¿Cómo va el proceso de legalización de la marihuana? *San Diego Union-Tribune En Español*; *San Diego Union-Tribune en Español*. 2021, April 15 [Citado 16 de diciembre de 2021] Recuperado a partir de: <https://www.sandiegouniontribune.com/en-espanol/noticias/story/2021-04-15/mexico-como-va-el-proceso-de-legalizacion-de-la-marihuana>.