



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

FACULTAD DE CIENCIAS PARA EL CUIDADO DE LA SALUD

ESCUELA DE OBSTETRICIA Y MATRONERÍA

SEDE SANTIAGO

EFFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN LA FERTILIDAD

MASCULINA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA, 2011-2021

Tesina para optar al grado de Licenciado en Obstetricia y Matronería.

Profesor guía: Mg. Maricela Pino

Profesor metodológico: Mg. Sergio Jara Rosales

Estudiantes: Ignacia Antonia Arredondo Gajardo.

Dayana Belén Barría Valenzuela.

Francisca Noelia Cerda Araneda.

Rodrigo Matías Flores Canales.

Valeria Paola Rojas Baeza.

© Ignacia Antonia Arredondo Gajardo. Dayana Belén Barría Valenzuela. Francisca Noelia Cerda Araneda. Rodrigo Matías Flores Canales. Valeria Paola Rojas Baeza.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Santiago, Chile.

2022

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a _____ del 2022, los abajo firmantes dejan constancia que los alumnos Ignacia Antonia Arredondo Gajardo, Dayana Belén Barría Valenzuela, Francisca Noelia Cerda Araneda, Rodrigo Matías Flores Canales, Valeria Paola Rojas Baeza de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de Licenciatura en Obstetricia y Matronería con una nota de _____.

(Académico evaluador)

(Académico evaluador)

(Académico evaluador)

DEDICATORIA

Agradezco principalmente a mis compañeros por su gran compromiso y dedicación que le han dado a esta tesis, que hemos logrado en conjunto y con gran esfuerzo. Además, agradezco enormemente a nuestra profesora guía, quien nos permitió llegar a dónde estamos y poder realizar, y a su vez, terminar este proceso tan importante para cada uno de nosotros.

Ignacia Antonia Arredondo Gajardo.

Agradezco a mis compañeros y profesora guía por todo el esfuerzo, compromiso y dedicación que entregaron día a día para llevar a cabo este gran trabajo en equipo, del cual adquirimos novedosos conocimientos. Sumado a esto, agradezco a mi madre, por todo el apoyo y la confianza que deposita en mí cada día, su contención y palabras de aliento, lo que ha ayudado a fortalecerme y seguir adelante; finalmente, agradezco a Matías, mi mejor amigo y compañero, quien me ha acompañado y alentado en todo momento.

Dayana Belén Barría Valenzuela.

Quisiera agradecer a mi equipo, más que eso, a mis amigos, por el trabajo que hemos realizado, por las risas, el compromiso y la constancia, por el respeto, el tiempo y las palabras de aliento; también agradezco a nuestra guía, profesora Maricela, que pese a las circunstancias ha perseverado junto a nosotros en este proceso y desde el primer día ha creído en nosotros. Junto a lo mencionado, otorgo el mérito a mi familia, por heredarme la fortaleza y entereza para sobrellevar momentos difíciles, por el apoyo y las

facilidades, y finalmente, agradezco a Franco, mi hermano y fiel compañero, y a Marta, mi abuela, que, a pesar de no estar aquí para celebrar mis logros, fue quien siempre confió en mí, estuvo a mi lado y se enorgulleció día a día.

Francisca Noelia Cerda Araneda.

Agradezco a Dios, a mis compañeras de trabajo y a nuestra profesora guía, debido a que, si no fuese por el compromiso y entusiasmo de cada una, este trabajo no hubiese logrado los grandes resultados que hoy en día vemos.

También hago una mención especial a mi madre, a mi prima Fernanda Ramírez y a mi amiga de alma Dayana, ya que me apoyaron en mis momentos más complejos emocionalmente y ayudaron a levantarme.

Rodrigo Matías Flores Canales.

Agradezco a mis compañeros de trabajo y a nuestra profesora guía, ya que juntos logramos sacar adelante esta tesis y mantener un muy buen trabajo en equipo basado en el respeto y confianza. Agradezco a mis padres quienes me formaron y me hicieron ser quien soy hoy, quienes han puesto todas sus cartas, confianza y expectativas en mí. Y me agradezco a mí, por mantener la calma y el enfoque durante el proceso, por no darme por vencida ni por colapsar, por realizar un buen trabajo, y por el aprendizaje que adquirí.

Valeria Paola Rojas Baeza.

AGRADECIMIENTOS

La tesina es una misión que conlleva bastante tiempo, esfuerzo y dedicación, por ello queremos agradecer a nuestra profesora guía Maricela Pino, quien día a día nos ha alentado, ayudado y se ha tomado los tiempos que fueran necesarios para lograr de este un buen trabajo. Agradecer también a nuestras familias, entre ellos padres, madres, hermanos y abuelos quienes siempre apostaron por cada uno de nosotros en estos largos años de carrera, nos enseñaron a ser quienes somos hoy, a nunca rendirnos y siempre dar lo máximo para ser la mejor versión de nosotros.

Por supuesto agradecemos como equipo, por el respeto, la amistad y el compañerismo, el apoyo y comprensión que nos hemos dado pese a todas las circunstancias que hemos sobrellevado durante este proceso, por no rendirnos y no bajar las expectativas.

TABLA DE CONTENIDO

• DEDICATORIA.....	iii
• AGRADECIMIENTOS	v
• ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	vii
• RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
• INTRODUCCIÓN.....	1
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	4
• METODOLOGÍA.....	5
• DIAGRAMA	10
• RESULTADOS	11
• ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
• CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	39
• REFERENCIAS	40
• ANEXO 1	47

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1

Flujograma, metodología de revisión bibliográfica sobre Efectos del consumo de marihuana en la literatura...
..... 13

TABLA 1

Artículos seleccionados para describir los efectos del consumo de marihuana en la morfología del espermatozoide 15

TABLA 2

Artículos seleccionados para describir los efectos del consumo de marihuana en la motilidad del espermatozoide 19

TABLA 3

Artículos seleccionados para describir las alteraciones producidas por el consumo de marihuana en los niveles de testosterona 25

RESUMEN

Objetivo: Analizar la literatura científica publicada entre los años 2011-2021 respecto al efecto de la marihuana en la fertilidad masculina, específicamente en la morfología y motilidad espermática, y en los niveles de testosterona. **Metodología:** Revisión de tipo bibliográfica, en la cual se realizó una búsqueda de artículos en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, PubMed, y Lilacs, con los siguientes descriptores MeSH: Marijuana Use; Infertility, Male; Semen Quality; Testosterone. **Resultados:** De acuerdo a la literatura internacional, respecto a la morfología y a la motilidad espermática, en la mayoría de los artículos seleccionados se concluyó que existen efectos deletéreos, observándose aumento en el recuento de formas espermáticas anormales, detectándose incluso teratozoospermia, y una reducción de la motilidad con casos severos de astenozoospermia. En cuanto a los niveles de testosterona, los resultados no fueron concluyentes, ya que se encontraron artículos con niveles de testosterona aumentados, disminuidos y en otro no se detectó alteraciones en los varones consumidores de marihuana. **Conclusión:** Los efectos del consumo de la marihuana han sido estudiados ampliamente en diversos sistemas, no obstante, en el área de reproducción humana, han sido escasas las investigaciones que han profundizado sus efectos sobre los gametos y las posibles repercusiones en la fertilidad. En esta investigación buscamos responder preliminarmente, basándonos en la literatura internacional, cómo afecta el consumo de dicha sustancia en la fertilidad masculina, encontrándose que el consumo afecta los parámetros de motilidad, morfología y niveles de testosterona plasmáticos en varones usuarios de THC de manera habitual.

Palabras claves: Marihuana Use; Infertility, Male; Semen Quality.

ABSTRACT

Objective: To analyze the published scientific literature between the years 2011-2021 regarding the effect of marijuana on male fertility, specifically on morphology and sperm motility, and on testosterone levels. **Methodology:** Bibliographic type review, in which a search of articles was conducted in the following databases: ScienceDirect, PubMed, and Lilacs, with the following MeSH descriptors: Marijuana Use; Infertility, Male; Semen Quality; Testosterone. **Results:** According to the international literature, regarding sperm morphology and motility, in most of the selected articles it was concluded that there are deleterious effects, observing an increase in the count of abnormal sperm forms, even detecting teratozoospermia, and a reduction in motility with severe cases of asthenozoospermia. Regarding testosterone levels, the results were not conclusive, since articles were found with increased testosterone levels, decreased testosterone levels and in another article no alterations were detected in male marijuana users. **Conclusion:** The effects of marijuana consumption have been extensively studied in various systems, however, in the area of human reproduction, there have been few investigations that have deepened its effects on gametes and the possible repercussions on fertility. In this research we seek to respond preliminarily, based on the international literature, how the consumption of said substance affects male fertility, which, according to the international literature, it was found that consumption affects the parameters of motility, morphology and plasmatic testosterone levels in male THC users on a regular basis.

Keywords: Marihuana Use; Infertility, Male; Semen Quality.

INTRODUCCIÓN

La marihuana es una droga derivada de la planta *Cannabis Sativa*, la cual ha sido utilizada por más de 4000 años con fines médicos y religiosos (Abel, 1980). Durante los últimos años, su uso se haexpandido a lo largo del mundo, por ejemplo, en Estados Unidos encabeza las listas de las drogas ilícitas más consumidas, superando el consumo de tabaco en la población joven; mientras que en Europa casi la mitad de la población la ha consumido en algún momento (Lopez, Compton, & Volkow, 2009; Hall & Degenhardt, 2009; Fernández, Berdejo, & Salavera, 2011). En Chile, la prevalencia de uso de marihuana alguna vez en la vida muestra una variación significativa al alza, pasando de 34,8% en 2018 a 38,2% en 2020, siendo el consumo en varones significativamente superior al de las mujeres (SENDA, 2021).

Se han realizado diversos estudios acerca de la epidemiología del uso y consumo excesivo de la marihuana, de su composición, preparación, y de sus efectos en los múltiples parámetros fisiológicos del ser humano (Compton & Han, 2018), ya que, a pesar de parecer una planta inocua, su consumo produce diversos efectos a corto y a largo plazo. En el estudio de Segarra y colaboradores del año 2006, se describió que a nivel neurológico se producen alteraciones cognitivas y de la capacidad de aprendizaje y, también, en el procesamiento de la información visual y auditiva. A nivel reproductivo algunos de los efectos cannabinoides más relevantes corresponden a la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG), afectando a las hormonas responsables del funcionamiento gonadal y de la maduración sexual, lo que genera efectos inhibitorios sobre la capacidad reproductiva, y, por ende, un posible cuadro de infertilidad (Segarra, Giménez, Pociello, López, & De los Cobos, 2006).

La infertilidad es un problema de salud mundial que afecta a millones de personas. Los datos disponibles indican que entre 48 millones de parejas y 186 millones de personas tienen infertilidad en el mundo (OMS, 2020).

La infertilidad corresponde a la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de embarazo regular, relaciones sexuales sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse como individuo o con su pareja (Zegers-Hochschild, Adamson, Dyer, Racowsky, de Mouzon, Sokol, Rienzi, Sunde, Schmidt, Cooke, Simpson & van der Poel, 2017, pág. 401).

De acuerdo con la definición del texto “The international glossary on infertility and fertility care” la infertilidad masculina es causada por factores como: anomalías de los parámetros o funciones del semen; a nivel anatómico, endocrino, genético o inmunológico; enfermedades crónicas como obesidad y estrés psicológico; infecciones de transmisión sexual (ITS); condiciones sexuales que impiden el depósito de semen en la vagina; (Zegers-Hochschild et al., pág. 401). También existen otros factores que pueden afectar la fertilidad masculina, como la medicación y el consumo de sustancias como la marihuana (Thoma, McLain, Louis, King, Trumble, Sundaram & Buck Louis, 2013). En base a este último punto, es importante destacar que el consumo de marihuana se ha asociado a la alteración de patrones y parámetros espermáticos como la morfología, motilidad y viabilidad normal del espermatozoide, características que nos permiten evaluar su funcionalidad y calidad (Amoako, Marczylo, Marczylo, Elson, Willets, Taylor & Konje, 2013) a través de un análisis de laboratorio denominado espermiograma (Vásquez & Vásquez, 2007).

En cuanto al eje HHG, el consumo de esta sustancia puede ocasionar una disminución en la producción de testosterona, deteriorando la espermatogénesis (Amoako et al., 2013), e inhibiendo la motilidad hiperactiva de los espermatozoides, la capacitación espermática y la reacción acrosómica (Hsiao & Clavijo, 2018).

Uno de los componentes más activos del cannabis, el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) se une a receptores de cannabinoides denominados CB1 y CB2, que son diana de los endocannabinoides, los cuales corresponden a un grupo de mediadores lipídicos

endógenos y bioactivos que actúan modulando la función espermática y la reproducción de los machos de mamíferos (Amoako et al., 2013).

Se han caracterizado cuatro endocannabinoides, siendo la N-arachidonylethanolamina o anandamida (AEA), y el 2-arachidonilglicerol, los más encontrados en el cuerpo humano. Estos actúan en los receptores cannabinoides, CB1 y CB2 e imitan diversas acciones biológicas producidas por los cannabinoides que proceden de la marihuana o cannabis (du Plessis, Agarwal & Syriac, 2015).

Se ha demostrado que la expresión de *receptores de endocannabinoides* (CB1) es diferente en ambos sexos, por lo que, al momento de consumir marihuana, el eje HHG de los varones es más sensible a sufrir modificaciones (Hsiao & Clavijo, 2018), generándose así alteraciones en la secreción de hormonas gonadales e hipofisarias como la *Follicle-stimulating hormone* (FSH) y *Luteinizing hormone* (LH) (du Plessis et al., 2015).

Considerando la relevancia del tema planteado, al incremento del consumo de la marihuana en la población, por los efectos reportados a nivel de la salud reproductiva masculina, y por la relevancia de la promoción y educación en salud sobre estilos de vida saludable y prevención de hábitos nocivos en la población, es que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo afecta el consumo de marihuana en la fertilidad masculina según la literatura científica publicada entre los años 2011-2021?

Objetivo general

- Analizar la literatura científica publicada entre los años 2011-2021 respecto al efecto de la marihuana en la fertilidad masculina.

Objetivos específicos

- Describir el efecto del consumo de marihuana en la morfología del espermatozoide.
- Describir el efecto del consumo de marihuana en la motilidad del espermatozoide.
- Identificar las alteraciones producidas por el consumo de marihuana en los niveles de testosterona.

METODOLOGÍA

Para realizar la presente investigación se efectuó una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos respecto al consumo de marihuana, con el objeto de recopilar información sobre los efectos de su consumo en la fertilidad masculina.

Para la búsqueda de artículos se utilizaron las siguientes bases de datos: ScienceDirect, PubMed, Lilacs. Se utilizaron los siguientes descriptores MeSH (Medical Subject Headings).

• Marijuana Use
• Infertility, Male
• Semen Quality
• Testosterone

En cuanto a los operadores booleanos, fue empleado “AND”, el cual fue utilizado para realizar distintas combinaciones con los descriptores mencionados anteriormente.

Las combinaciones utilizadas en los buscadores mencionados fueron:

1) Marijuana Use AND Infertility, Male.
2) Marijuana Use AND Infertility, Male AND Semen Quality.
3) Marijuana Use AND Testosterone.
4) Marijuana Use AND Semen Quality AND Testosterone.

A continuación, se presentan tablas en inglés de las bases de datos utilizadas y las respectivas combinaciones entre descriptores y operadores booleanos para realizar la búsqueda de artículos que posteriormente serán utilizados en el desarrollo de la presente revisión bibliográfica.

Database	Combination	Number of papers	Selected
ScienceDirect	Marijuana Use AND Infertility, Male	87	1
ScienceDirect	Marijuana Use AND Infertility, Male AND Semen Quality	34	0
ScienceDirect	Marijuana Use AND Testosterone	159	0
ScienceDirect	Marijuana Use AND Semen Quality AND Testosterone	24	0
		Total: 304	Total: 1

Database	Combination	Number of papers	Selected
Pubmed	Marijuana Use AND Infertility, Male	30	5
Pubmed	Marijuana Use AND Infertility, Male AND Semen Quality	15	0
Pubmed	Marijuana Use AND Testosterone	24	2
Pubmed	Marijuana Use AND Semen Quality AND Testosterone	9	1
		Total: 78	Total: 8

Database	Combination	Number of papers	Selected
LILACS	Marijuana Use AND Infertility, Male	21	0
LILACS	Marijuana Use AND Infertility, Male AND Semen Quality	7	1
LILACS	Marijuana Use AND Testosterone	21	0
LILACS	Marijuana Use AND Semen Quality AND Testosterone	6	0
		Total: 55	Total: 1

Para conseguir una búsqueda más precisa y útil para nuestra investigación, se utilizaron los siguientes filtros:

- Artículos publicados entre los años 2011 – 2021.
- Artículos en inglés.

Para delimitar los resultados a textos que aporten información más específica, se les sometió a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Artículos originales.
- Artículos relacionados a fertilidad masculina.
- Artículos relacionados al consumo de marihuana.
- Artículos relacionados a espermatozoides.
- Artículos relacionados a testosterona.

Criterios de exclusión:

- Se descartaron artículos que fueran revisiones sistemáticas.
- Se descartaron artículos sobre infertilidad relacionados a otras drogas ilícitas que no refieran a la marihuana.
- Se descartaron artículos de años anteriores al intervalo de tiempo determinado.
- Se descartaron artículos referentes a personas con patologías de base: hipertensión, diabetes, obesidad.

DIAGRAMA

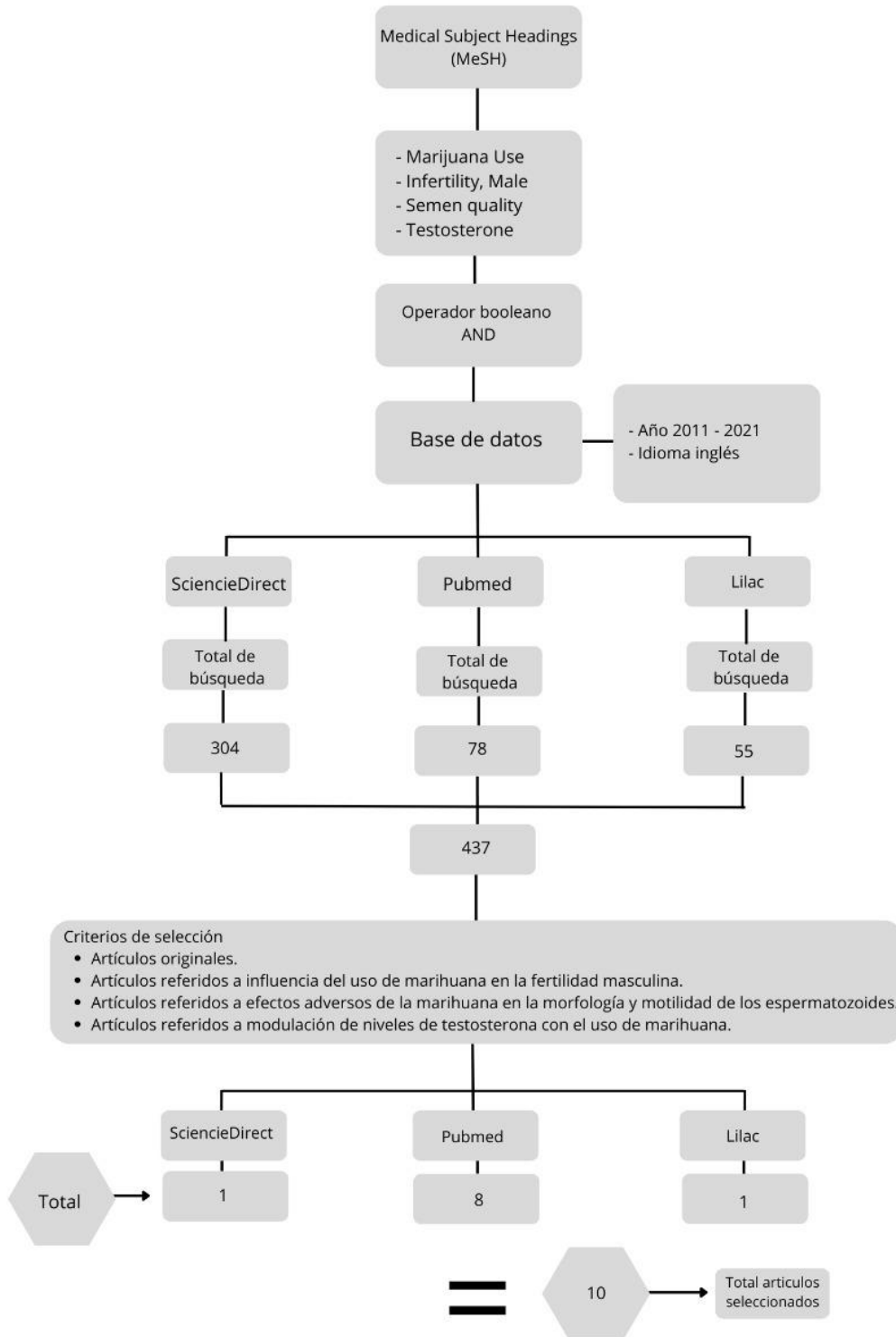


Figura 1

Flujograma, metodología de revisión bibliográfica sobre Efectos del consumo de marihuana en la literatura.

RESULTADOS

Un total de 437 artículos fueron encontrados en las bases de datos anteriormente descritas al aplicar filtros por criterios de inclusión. La bibliografía se redujo a un total de 10 artículos que responden a los objetivos planteados. Se incluyen artículos de tipo prospectivo, transversal, caso-control, longitudinal y retrospectivo (ver Figura 1).

1. Efectos del consumo de marihuana en la morfología del espermatozoide.

La tabla número 1 agrupa cinco artículos seleccionados para responder al objetivo uno, el cual busca identificar los efectos del consumo de marihuana en la morfología del espermatozoide. Se observa que en cuatro artículos se menciona que el consumo de marihuana puede tener efectos deletéreos en la morfología del espermatozoide, observándose un aumento en el recuento de formas anormales en el espermiograma, algunos autores incluso diagnostican teratozoospermia (Gundersen et al., 2015; Hehemann et al., 2021; Pacey et al., 2014; Verhaeghe et al., 2019).

En un artículo se menciona que si bien, el THC, componente principal de la marihuana, traspasa la barrera hemato-testicular y produce algunas alteraciones en parámetros del espermiograma, no hay hallazgos suficientes para indicar que produce alteraciones en la morfología de esta célula, de hecho, la morfología espermática de 7 de los varones consumidores de marihuana se encontró dentro de los límites de normalidad establecidos por la OMS (Lee et al., 2020).

Tabla 1. Artículos seleccionados para describir los efectos del consumo de marihuana en la morfología del espermatozoide.

TÍTULO PAPER	AUTORES	PAÍS Y FECHA	RESULTADO PRINCIPAL
Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men.	Tina Djernis Gundersen, Niels Jørgensen, Anna-Maria Andersson, Anne Kirstine Bang, Loa Nordkap, Niels E. Skakkebæk, Lærke Priskorn, Anders Juul, and Tina Kold Jensen.	15 de septiembre de 2015, Dinamarca.	Estudio prospectivo cuantitativo. De un total de 1221 hombres daneses mayores de 18 años, 1215 respondieron a un cuestionario de salud. Se les tomó una muestra sanguínea y espermiograma. El 45.4% había fumado marihuana en los últimos 3 meses, y el 61% fumaba menos de una vez por semana. El 10,9% había usado otras drogas recreativas distintas de la marihuana, y un 9,6% había consumido tanto marihuana como otras drogas en los últimos 3 meses. El porcentaje de formas morfológicamente normales fue más bajo en hombres que fumaban marihuana más de una vez por semana, además de la disminución en la calidad del semen. La concentración y el recuento total de espermatozoides en los hombres que fumaban marihuana más de una vez por semana fue de un 28% y un 29% más bajos respectivamente, en comparación con los hombres que no fumaban marihuana.
Evaluation of the impact of marijuana use on semen quality: a prospective analysis.	Marah C. Hehemann, Omer A. Raheem, Saneal Rajanahally, Sarah Holt, Tony Chen, Judy N. Fustok, Kelly Song, Heather	20 de Julio de 2021, USA.	Estudio transversal prospectivo, donde 409 hombres estadounidenses fueron sometidos a una toma de muestra de semen y

	<p>Rylander, Emma Chow, Kevin A. Ostrowski, Charles H. Muller and Thomas J. Walsh.</p>	<p>a un cuestionario sobre salud reproductiva y consumo de marihuana. De estos, 174 (43%) reportaron uso de marihuana, de los cuales 71 (17%) eran consumidores actuales, y 103 (25%) habían consumido anteriormente. La duración media del consumo de marihuana fue de 9,4 años, la edad media de los que alguna vez consumieron y de los que nunca consumieron fue de 35 y 36,3 años respectivamente. La mayoría de los usuarios tenían un IMC > 25.</p> <p>Los parámetros del semen fueron similares entre los grupos de usuarios, con la excepción de un porcentaje más bajo de formas normales en el grupo de consumidores.</p> <p>Los usuarios actuales tenían más probabilidades de tener un volumen seminal por debajo de la referencia de la OMS y una mayor proporción con morfología anormal.</p> <p>Tanto los consumidores actuales como los pasados demostraron que tenían probabilidades significativamente mayores de tener una morfología anormal.</p> <p>Usuarios actuales tenían probabilidades significativamente mayores de tener un volumen de semen por debajo del valor de referencia de la OMS.</p>
--	--	--

<p>Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology.</p>	<p>A A Pacey, A C Povey, J-A Clyma, R McNamee, H D Moore, H Baillie, N M Cherry, Participating Centres of Chaps-UK.</p>	<p>4 de Junio de 2014, Reino Unido (UK).</p>	<p>Estudio caso-control, en el cual se seleccionaron 2249 varones ≥ 18 años, que habían intentado concebir un embarazo espontáneo sin métodos anticonceptivos durante al menos 12 meses sin éxito, que acudieron a clínicas de fertilidad para realizarse un análisis de parámetros seminales, autoinformando consumo de drogas y/o sustancias. También se informaron noxas ocupacionales. Como resultado se observó que los factores de riesgo para un deterioro en la morfología espermática correspondían a: muestras obtenidas en verano y consumo de cannabis por 3 meses previo a la obtención de la muestra. Se observa que los hombres que llevaban más de 6 días de abstinencia tienen una mejor morfología espermática que los otros casos.</p>
<p>Delta-9 THC can be detected and quantified in the semen of men who are chronic users of inhaled cannabis</p>	<p>Malinda S. Lee, Andrea Lanes, Elizabeth S. Ginsburg y Janis H. Fox</p>	<p>30 de Abril de 2020, USA.</p>	<p>Estudio piloto de prueba de concepto, en el cual 12 varones participantes se presentaron una sola vez en Brigham and Women's Hospital (BWH). Los usuarios fueron seleccionados a través de entrevistas telefónicas, y se les pidió que planificaran un periodo de abstinencia de 48 a 72 horas desde su última eyaculación antes de la visita, y que consumieran cannabis dentro de las 24 horas de su visita al estudio. Se les pidió a los participantes que completaran una</p>

			<p>encuesta escrita que detalla su consumo de marihuana, además de una muestra de orina y una de semen, y luego, una muestra de suero por punción venosa.</p> <p>En promedio, la edad de los participantes fue de 27 años, el IMC de 24,7, el consumo de marihuana fue de 10 horas antes de su visita al estudio, y la abstinencia fue de 53 horas aproximadamente. La mayoría de los participantes se considera consumidor habitual de marihuana durante al menos 5 años. 10 de 12 participantes consumieron marihuana al menos 5 veces en la semana previa al estudio, y todos dijeron consumir entre 25 y 30 días del último mes.</p> <p>Respecto a la morfología, se observó que 7 de 12 de los participantes presentaron más del 4% de espermatozoides de formas normales (la mediana de morfología fue de 5.5%).</p>
Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile males	France Verhaeghe, Pierre Di Pizio, Cynthia Bichara, Benoit Berby, Aurelie Rives, Fanny Jumeau, Veronique S ´ etif, Louis Sibert, Christine Rondanino, Nathalie Rives.	14 de Noviembre 2019, Francia.	<p>Estudio transversal retrospectivo en el cual se seleccionaron 54 varones que consultaron por infertilidad de factor masculino tras 12 meses de intento de embarazo espontáneo y que presentaron al menos 1 parámetro del espermiograma alterado. Se les consultó si eran consumidores o no de marihuana. En el estudio, 27 hombres infértiles consumidores de marihuana fueron comparados con 27 hombres infértiles que no eran consumidores.</p>

		<p>Los análisis se realizaron en muestras de semen, utilizando las técnicas de: fluorescencia in situ e hibridación para evaluar alteraciones del número cromosómico, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labelling para investigar la fragmentación del ADN, tinción azul de anilina para examinar la condensación de la cromatina y Motile Sperm Organelle Morphology Examination (MSOME) para detectar vacuolas en las cabezas de los espermatozoides.</p> <p>El 59% de los consumidores de cannabis, presentaron Teratozoospermia (Recuento aumentado de espermatozoides con forma anormal) junto a oligozoospermia en el 44% de los casos.</p> <p>Se concluyó que el consumo de cannabis podría tener efectos deletéreos sobre la calidad del núcleo celular espermático en hombres infértiles, ya que, aumenta las anomalías cromosómicas numéricas y la fragmentación del ADN. Además, se indica que el consumo de cannabis produce alteraciones en la espermatogénesis, desde la meiosis hasta la espermatogénesis propiamente tal, alterando la maduración de los espermatozoides. Finalmente, los autores refieren que estos hallazgos</p>
--	--	---

			deben ser validados con estudios más amplios.
--	--	--	---

2. Efectos del consumo de marihuana en la motilidad del espermatozoide.

La tabla número 2, agrupa siete artículos seleccionados para conocer los efectos del consumo de marihuana en la motilidad espermática. En cinco artículos se indica que el consumo de marihuana produce efectos deletéreos en la motilidad del espermatozoide, causando reducción de esta e incluso astenozoospermia en los casos más severos (Gundersen et al., 2015; Amoako et al., 2013; Verhaeghe et al., 2019; Lee et al., 2020; Nassan et al., 2019).

Este efecto sobre la motilidad espermática sería dependiente del tiempo de consumo de marihuana ya que, en uno de los trabajos, se expuso espermatozoides normales en condiciones in vitro al exocannabinoide, Meth-AEA, análogo sintético de la anandamida, el cual ejerció una reducción inmediata de la motilidad desde un 71% a 39% en 15 minutos. Junto a esto se demostró que la preincubación de esperma con AM251, un potente antagonista de receptores CB1, evitó la reducción de la motilidad espermática al adicionar Meth-AEA a la muestra, y que, el efecto inhibitor del exocannabinoide en la motilidad de los espermatozoides fue reversible luego de pasar por un procedimiento de lavado de células a los 15 minutos de incubación; sin embargo cuando el tiempo de incubación supera los 90 min se produce un efecto irreversible sobre la motilidad de los espermatozoides (Amoako et al., 2013).

En contraposición, sólo dos artículos mencionan que la motilidad espermática se encontraba dentro de los límites de normalidad de la OMS, sugiriendo que el consumo de marihuana sería un factor protector contra la motilidad espermática anormal con tendencia a mejorar la motilidad progresiva normal (Hehemann et al., 2021). El segundo artículo es un estudio realizado por Amoako et al. (2014), el cual hace referencia a dos

congénere de la anandamida, palmitoiletanolamida (PEA) y oleoiletanolamida (OEA), los cuales no activan los clásicos receptores de AEA, CB1 y CB2. Se sugiere que actúan como “sustratos alternativos” que poseen actividades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas que podrían proteger a los espermatozoides del daño oxidativo, mejorar su hiperactivación. Los autores explican que al exponer a las muestras de semen a dosis crecientes de PEA y OEA durante 15 a 90 minutos hubo un aumento significativo en el porcentaje de motilidad progresiva de los espermatozoides, un aumento dependiente de la dosis administrada. A los 90 minutos de aplicada PEA, el porcentaje de motilidad fue de un 80%, y al aplicar OEA, el porcentaje fue de un 76%, en comparación con las muestras control, que pasados los 90 minutos el porcentaje de motilidad fue de un 67% (Amoako et al., 2014).

Tabla 2. Artículos seleccionados para describir los efectos del consumo de marihuana en la motilidad del espermatozoide.

TÍTULO PAPER	AUTORES	PAÍS Y FECHA	RESULTADO PRINCIPAL
Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men.	Tina Djernis Gundersen, Niels Jørgensen, Anna-Maria Andersson, Anne Kirstine Bang, Loa Nordkap, Niels E. Skakkebak, Lærke Priskorn, Anders Juul, and Tina Kold Jensen.	15 de Septiembre de 2015, Dinamarca.	Estudio prospectivo cuantitativo, en el cual, de un total de 1221 hombres daneses mayores de 18 años, 1215 respondieron a un cuestionario de salud, se les tomó una muestra de sangre y un espermiograma. El 45.4% había fumado marihuana en los últimos 3 meses, y el 61% fumaba menos de una vez por semana. El 10,9% había usado otras drogas recreativas distintas de la marihuana, y un 9,6% había consumido tanto marihuana como otras drogas en los últimos 3 meses. El porcentaje de espermatozoides móviles fue más bajo en hombres que fumaban marihuana más de

			una vez por semana, además de la disminución en la calidad del semen.
Evaluation of the impact of marijuana use on semen quality: a prospective analysis.	Marah C. Hehemann, Omer A. Raheem, Saneal Rajanahally, Sarah Holt, Tony Chen, Judy N. Fustok, Kelly Song, Heather Rylander, Emma Chow, Kevin A. Ostrowski, Charles H. Muller and Thomas J. Walsh.	20 de Julio de 2021, USA.	<p>Estudio transversal prospectivo, donde 409 hombres estadounidenses fueron sometidos a una toma de muestra de semen y a un cuestionario sobre salud reproductiva y consumo de marihuana. De estos, 174 (43%) reportaron uso de marihuana, de los cuales 71 (17%) eran consumidores actuales, y 103 (25%) habían consumido anteriormente. La duración media del consumo de marihuana fue de 9,4 años, la edad media de quienes consumieron alguna vez, y de quienes nunca habían consumido fue de 35 y 36,3 años respectivamente. La mayoría de los usuarios tenían un IMC > 25.</p> <p>Los usuarios actuales habían reducido significativamente las probabilidades de tener una motilidad total por debajo del valor de referencia de la OMS, sin embargo, no se encontró una diferencia significativa con respecto a la motilidad progresiva. Autores concluyen que el consumo de marihuana podría tener un efecto perjudicial en la calidad del semen, particularmente en la morfología y volumen, pero puede proteger contra la motilidad anormal de los espermatozoides.</p>

<p>Anandamide modulates human sperm motility: implications for men with asthenozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia</p>	<p>A.A. Amoako, T.H. Marczylo, E.L. Marczylo, J. Elson, J.M. Willets, A.H. Taylor, and J.C. Konje</p>	<p>21 de Mayo de 2013, Reino Unido (UK).</p>	<p>Estudio prospectivo cuantitativo, en el que se obtuvo semen de 86 hombres, de los cuales 45 eran normozoospermia, 11 asthenozoospermia, 22 oligoasthenoteratozoospermia y 8 teratozoospermia. Se tomaron muestras de esperma a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la adición de metanandamida AEA para demostrar un efecto dependiente del tiempo sobre la motilidad de los espermatozoides. La motilidad de los espermatozoides en las muestras control disminuyó ligeramente del 71 al 64%. Mientras que la Meth-AEA ejerció una disminución rápida y significativa de la motilidad de los espermatozoides, con una reducción inmediata del 71% al 39% en 15 minutos, y una reducción adicional al 26% a los 90 minutos.</p> <p>El efecto inhibitorio de la Meth-AEA en la motilidad de los espermatozoides fue reversible luego del lavado de las células.</p> <p>El aumento de las concentraciones de Meth-AEA mostró que las concentraciones de hasta 10 nM no ejercieron ningún efecto sobre la motilidad progresiva de los espermatozoides.</p> <p>El pretratamiento de la suspensión de esperma con JTE-907 (potente antagonista de CB2) durante 15 minutos antes de la adición de</p>
--	---	--	---

			Meth-AEA (1 mM) no evitó la reducción de la motilidad espermática. Mientras que la preincubación con AM251 (potente antagonista de CB1) evitó la reducción de la motilidad espermática.
Relationship between seminal plasma levels of anandamide congeners palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide and semen quality.	Akwasi Atakora Amoako, Timothy Hywel Marczylo, Janine Elson, Anthony Henry Taylor, Jonathon M Willets, Justin Chi Konje.	8 de Septiembre de 2014, Reino Unido (UK).	<p>Corresponde a un estudio prospectivo cuantitativo, donde se tomaron alícuotas de 10 μl de esperma 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la adición de PEA u OEA para examinar el efecto dependiente del tiempo de estos sobre la motilidad del esperma.</p> <p>Las curvas de dosis-respuesta se construyeron incubando alícuotas de esperma sin (muestra control) o con concentraciones crecientes de PEA u OEA (1 nM-10 mM) durante 30 minutos.</p> <p>Después de 15 a 90 minutos de incubación, la PEA ejerció un aumento significativo en la motilidad progresiva de los espermatozoides (77% a los 15 minutos; 81% a los 30 minutos; 81% a los 45 minutos; 80% a los 60 minutos; 80% a los 90 minutos). Mientras que los espermatozoides control en los tiempos correspondientes mostraron una disminución significativa (70% a los 15 minutos; 70% a los 30 minutos; 69% a los 45 minutos; 69% a los 60 minutos; 67% a los 90 minutos).</p> <p>La OEA también indujo un aumento significativo dependiente del</p>

			<p>tiempo en la motilidad progresiva de los espermatozoides (74% a los 15 minutos; 77% a los 30 minutos; 79% a los 45 minutos; 79% a los 60 minutos; 76% a los 90 minutos), en comparación con las muestras control (69% a los 15 minutos; 69% a los 30 minutos; 69% a los 45 minutos; 67% a los 60 minutos; 67% a los 90 minutos).</p> <p>La exposición de los espermatozoides a dosis crecientes de PEA u OEA (10 nM-10 mM) durante 30 minutos resultó en un aumento significativo dependiente de la dosis en el porcentaje de motilidad progresiva de los espermatozoides.</p>
Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile males	France Verhaeghe, Pierre Di Pizio, Cynthia Bichara, Benoit Berby, Aurelie Rives, Fanny Jumeau, V ´ eronique S ´ etif, ´ Louis Sibert, Christine Rondanino, Nathalie Rives.	14 de Noviembre 2019, Francia.	Corresponde a un estudio transversal retrospectivo en el cual se seleccionaron 54 varones que consultaron por infertilidad de factor masculino tras 12 meses de intento de embarazo espontáneo y que presentaron al menos 1 parámetro del espermiograma alterado, consumidores o no de marihuana. En el estudio, 27 hombres infértiles consumidores de marihuana fueron comparados con 27 hombres infértiles que no eran consumidores. Los análisis se realizaron en muestras de semen, utilizando las técnicas de: fluorescencia in situ e hibridación para evaluar alteraciones del número cromosómico, terminal deoxynucleotidyl transferase-

			<p>mediated dUTP nick-end labelling para investigar la fragmentación del ADN, tinción azul de anilina para examinar la condensación de la cromatina y Motile Sperm Organelle Morphology Examination (MSOME) para detectar vacuolas en las cabezas de los espermatozoides.</p> <p>En los resultados, los autores indican que el 74% de los voluntarios que consumían marihuana presentaron astenozoospermia (espermatozoides con motilidad anormal) junto a oligozoospermia en el 44% de los casos.</p> <p>Se concluyó que el consumo de cannabis podría tener efectos deletéreos sobre la calidad del núcleo celular espermático en hombres infértiles, ya que, aumenta las anomalías cromosómicas numéricas y la fragmentación del ADN. Además se indica que el consumo de cannabis produce alteraciones en la espermatogénesis, desde la meiosis hasta la espermatogénesis propiamente tal, alterando la maduración de los espermatozoides. Finalmente los autores refieren que estos hallazgos deben ser validados con estudios más amplios.</p>
Delta-9 THC can be detected and quantified in the semen of men	Malinda S. Lee, Andrea Lanes, Elizabeth S. Ginsburg y Janis H. Fox	30 de Abril de 2020, USA.	Este fue un estudio piloto de prueba de concepto, en el cual 12 participantes se presentaron una

<p>who are chronic users of inhaled cannabis</p>		<p>sola vez en Brigham and Women's Hospital (BWH). Los usuarios fueron seleccionados a través de entrevistas telefónicas, y se les pidió que planificaran un periodo de abstinencia de 48 a 72 horas desde su última eyaculación antes de la visita, y que consumieran cannabis dentro de las 24 horas de su visita al estudio. Se le pidió a las participantes que completaran una encuesta escrita que detalla su consumo de marihuana. Se le pidió a los usuarios que proporcionaran una muestra de orina y una de semen, y luego, una muestra de suero por punción venosa.</p> <p>En promedio, la edad de los participantes fue de 27 años, el IMC de 24,7, el consumo de marihuana fue de 10 horas antes de su visita al estudio, y la abstinencia fue de 53 horas aproximadamente. La mayoría de los participantes se considera consumidor habitual de marihuana durante al menos 5 años. 10 de 12 participantes consumieron marihuana al menos 5 veces en la semana previa al estudio, y todos dijeron consumir entre 25 y 30 días del último mes.</p> <p>Todos los participantes tuvieron una concentración normal de espermatozoides (>15 millones/mL), y 1 de los 12 presentó astenozoospermia (motilidad de 22%) con un</p>
--	--	---

			<p>recuento total de espermatozoides móviles de 6 millones.</p> <p>Se observó que 2 de los participantes tenían semen ligeramente viscoso, y ningún participante presentó aglutinación (la mediana de motilidad fue de 69.5%)</p>
<p>Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility center</p>	<p>Feiby L Nassan, Mariel Arvizu, Lidia Mínguez-Alarcón, Paige L Williams, Jill Attaman, John Perozza, Russ Hauser, Jorge Chavarro, EARTH Study Team.</p>	<p>06 de Febrero de 2019, USA.</p>	<p>Estudio longitudinal que incluyó a 662 hombres subfértiles registrados en una clínica de fertilidad, a quienes se les aplicó un cuestionario de salud autoinformado sobre hábitos nocivos y del estilo de vida, y de los cuales se obtuvieron 1143 muestras de semen y 317 muestras sanguíneas. De las muestras obtenidas, se realizaron análisis de espermiograma, medición hormonas sexuales y análisis de la integridad del ADN.</p> <p>Del estudio se obtuvo que los fumadores de marihuana tienden a tener una mayor concentración espermática versus quienes nunca han consumido la sustancia y se sigue un patrón similar en relación con al conteo total de espermatozoides, por otra parte, los parámetros de motilidad y concentración espermática de los fumadores fueron menores a los valores de referencia indicados por la OMS, y junto con esto, los fumadores de marihuana poseen niveles significativamente más bajos de FSH.</p>

			En el análisis de ADN no se observaron alteraciones en los fumadores. Debido a esto, los autores indican que no hay información concluyente para indicar si el consumo de marihuana afecta o no la fertilidad masculina.
--	--	--	--

3. Alteraciones producidas por el consumo de marihuana en los niveles de testosterona.

La tabla número 3, agrupa un total de cuatro artículos seleccionados para responder el objetivo relacionado con las alteraciones producidas por el consumo de marihuana en los niveles de testosterona. En tres investigaciones se menciona que el consumo de marihuana altera los rangos normales de testosterona plasmáticos. En dos de ellos los niveles estaban elevados en los varones consumidores de marihuana, siendo el aumento mayor en aquellos que consumían de 2 a 3 veces por semana en comparación a los consumidores de más de 25 veces al mes, ya que los niveles fueron 66,77 ng/dL y 33 ng/dL respectivamente (Gundersen et al., 2015; Fantus et al., 2020). Mientras que en el tercer artículo se encontraron niveles de testosterona plasmáticos disminuidos en relación con los parámetros internacionales, explicada por la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo por efecto del exocannabinoide THC (Yibrah et al., 2019).

En contraposición, en un artículo se encontró que los niveles de testosterona plasmáticos se encontraban dentro de los parámetros internacionales de normalidad (Lee et al., 2020).

Tabla 3. Artículos seleccionados para describir las alteraciones producidas por el consumo de marihuana en los niveles de testosterona.

TÍTULO PAPER	AUTORES	PAÍS Y FECHA	RESULTADO PRINCIPAL
Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men.	Tina Djernis Gundersen, Niels Jørgensen, Anna-Maria Andersson, Anne Kirstine Bang, Loa Nordkap, Niels E. Skakkebæk, Lærke Priskorn, Anders Juul, and Tina Kold Jensen.	15 de Septiembre de 2015, Dinamarca.	Corresponde a un estudio prospectivo cuantitativo, en el cual, un total de 1221 hombres daneses mayores de 18 años, 1215 respondieron a un cuestionario. de los 1215 hombres, el 45.4% había fumado marihuana en los últimos 3 meses, y el 61% fumaba menos de una vez por semana. El 10,9% había usado otras drogas recreativas distintas de la marihuana, y un 9,6% había consumido tanto marihuana como otras drogas en los últimos 3 meses. Testosterona sérica, testosterona libre, y globulina transportadora de hormonas sexuales fueron mayor en usuarios consumidores de marihuana, sin embargo, después del ajuste de IMC, tabaquismo y la hora del día de la extracción de sangre, solo la prueba de testosterona fue más alta en usuarios consumidores de marihuana con un nivel del 7%.
Delta-9 THC can be detected and quantified in the semen of men who are chronic users of inhaled cannabis	Malinda S. Lee, Andrea Lanes, Elizabeth S. Ginsburg y Janis H. Fox	30 de Abril de 2020, USA.	Este fue un estudio piloto de prueba de concepto, en el cual 12 participantes se presentaron una sola vez en Brigham and Women's Hospital (BWH). Los usuarios fueron seleccionados a través de entrevistas telefónicas, y se les pidió que planificaran un periodo de abstinencia de 48 a 72 horas desde su última eyaculación antes de la visita, y

		<p>que consumieran cannabis dentro de las 24 horas de su visita al estudio. Se le pidió a las participantes que completaran una encuesta escrita que detalla su consumo de marihuana. Se le pidió a los usuarios que proporcionaran una muestra de orina y una de semen, y luego, una muestra de suero por punción venosa.</p> <p>En promedio, la edad de los participantes fue de 27 años, el IMC de 24,7, el consumo de marihuana fue de 10 horas antes de su visita al estudio, y la abstinencia fue de 53 horas aproximadamente. La mayoría de los participantes se considera consumidor habitual de marihuana durante al menos 5 años. 10 de 12 participantes consumieron marihuana al menos 5 veces en la semana previa al estudio, y todos dijeron consumir entre 25 y 30 días del último mes.</p> <p>Todos los participantes tenían valores de FSH, estradiol, testosterona total y SHBG dentro del rango de referencia normal.</p> <p>Uno de los 12 participantes presentó la LH ligeramente por debajo del rango de referencia. 6 de 12 de los participantes tenían los niveles de prolactina por sobre el rango de referencia, y la prolactina media de toda la cohorte estaba ligeramente elevada.</p> <p>La prueba de testosterona libre se correlacionó negativamente con el recuento total de espermatozoides móviles, pero no se correlacionó con la</p>
--	--	--

			<p>concentración o la motilidad de los espermatozoides.</p> <p>La prueba libre de testosterona se correlacionó débil y negativamente con THC-COOH en la orina, y no se correlacionó con los metabolitos del THC en el suero o el semen.</p>
<p>Gonadal and Cortisol Hormone Profile among Male Chronic Khat, Marijuana and Heroin abuses</p>	<p>Meseret Yibrah, Abebe Edao Negesso, Atsbeha Gebregziabher, Feyissa Challa Kissi Mudi, Feven Tesfay, Mehari Gebretsadkan, Samuel Kinde, and Daniel Asmelash</p>	<p>Noviembre de 2019, Etiopía.</p>	<p>Corresponde a un estudio caso-control en el cual participaron 171 hombres (148 usuarios de drogas y 23 controles). Se realizaron análisis mediante las técnicas electroquimioluminiscencia e inmunoensayo, junto a un cuestionario sociodemográfico aplicado mediante entrevista. Como resultado se obtuvo que la mediana etaria para consumo de drogas es 27 años; la mediana de los niveles de Estradiol en los consumidores de marihuana fue 44 pg/ml, significativamente más alto que el grupo control, la mediana de los niveles de LH en consumidores de marihuana fue 5 UI/L y fue significativamente más bajo que el grupo de control, la mediana de los niveles de Testosterona en consumidores de marihuana fue 6,3 ng/ml y fue significativamente más bajo que el grupo control y finalmente las hormonas FSH y Cortisol no demostraron diferencias significativas entre los consumidores de marihuana y el grupo control. Por lo que se cree que la disminución de la testosterona podría atribuirse a la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo por el efecto de 9-tetrahidrocannabinol (THC)</p>

<p>The effect of tetrahydrocannabinol on testosterone among men in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey</p>	<p>Richard J Fantus, Soum D Lokeshwar, Taylor P Kohn, Ranjith Ramasamy.</p>	<p>17 de Febrero de 2020, Estados Unidos.</p>	<p>Corresponde a un estudio transversal en el cual participaron 5146 hombres \geq 18 años, quienes respondieron un cuestionario sobre uso de sustancias y estilo de vida, y se sometieron a pruebas de laboratorio para identificar si eran consumidores habituales de THC (mínimo 1 vez al mes, durante el último año). Los resultados obtenidos fueron: de los 5146 participantes, 3027 habían consumido THC al menos una vez en su vida y de ellos, el 49,3% indicaron ser consumidores regulares de la sustancia; entre los análisis, se midió la edad, comorbilidades, IMC, uso de sustancias (drogas, alcohol y tabaco), nivel de ejercicio físico y raza. Finalmente, se demostró que había una diferencia pequeña pero estadísticamente significativa en los niveles de Testosterona, los cuales se encontraron aumentados en quienes reportaban ser consumidores de THC independiente de la frecuencia del uso y quienes indicaron que la usaban 2 o 3 veces por semana, tuvieron un aumento mayor de Testosterona (+ 66,77 ng/dL) en comparación a quienes no consumen. Mientras que los hombres que consumían > 25 veces al mes demostraron un aumento menor (+ 33 ng/dL).</p>
---	---	---	---

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cannabis, o más conocido como marihuana, encabeza la lista de las drogas más utilizadas en el mundo. Hasta el año 2020 se estimaba que 209 millones de personas eran consumidoras de cannabis, representando el 4% de la población global, y que, durante la última década, debido a los periodos de confinamiento de la pandemia por COVID-19, el consumo de esta sustancia se ha elevado en un 23%, siendo en la población consumidora de marihuana, un 70% de varones (UNODC, 2021).

Si bien los estudios de los efectos del consumo de marihuana en las distintas dimensiones del ser humano han sido de gran relevancia, sobre todo a nivel del sistema nervioso, los efectos que esta sustancia produce en el desarrollo reproductivo masculino se han ido convirtiendo en un área de preocupación, puesto que, según du. Plessis et al. (2015), estudios epidemiológicos y experimentales demuestran que el consumo de marihuana se ha asociado a una baja en los niveles de testosterona, a menor cantidad de espermatozoides, y una disminución en la motilidad, viabilidad, y alteración de la morfología, parámetros que pueden llegar a tener implicancias negativas a largo plazo, contribuyendo de esta forma a la infertilidad masculina (Fronczack, Kim & Barqawi, 2011).

En la revisión de los artículos de este estudio se observó que, en general, el consumo de marihuana tiene efectos deletéreos en la morfología de los espermatozoides, documentándose en algunos casos teratozoospermia o reducción de los espermatozoides morfológicamente normales (Gundersen et al., 2015; Hehemann et al., 2021; Verhaeghe et al., 2019). Por otra parte, el consumo por más de 3 meses y la edad menor a 30 años son factores de riesgo para el deterioro de la morfología espermática (Pacey et al., 2014). Resultados similares a lo obtenido por Fronczack y colaboradores en 2011, y Payne y colaboradores en 2019 en sus trabajos *The Insults of Illicit Drug Use on Male Fertility* y *Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review*, respectivamente.

Entre las probables causas de las alteraciones de la morfología, en el estudio realizado por Verhaeghe et al. (2019) que investigó el efecto del consumo de cannabis en la integridad nuclear espermática de hombres infértiles, de los cuales el 59% presentó teratozoospermia, observó que las tasas de aneuploidía, diploidía, anomalías cromosómicas totales, y fragmentación del ADN fueron significativamente mayores en usuarios consumidores de marihuana, demostrando que esta sustancia podría tener efectos nocivos sobre la calidad nuclear del esperma. De hecho, estos resultados son coincidentes con diversos estudios, que señalan la correlación existente entre los parámetros espermáticos anormales en la morfología y el daño a nivel de ADN espermático (Cruz, 2010; Gutiérrez, 2007).

Las alteraciones producidas en el ADN espermático y en la tasa de aneuploidía, podrían ser ocasionados por la toxicidad directa de THC al unirse a los receptores endocannabinoides en las células intratubulares de los testículos, considerando que la marihuana puede inducir un efecto perjudicial en el ambiente post-testicular a nivel del epidídimo al aumentar la producción local de ROS (especies reactivas de oxígeno) cuyo incremento se ha asociado a alteraciones en la morfología y a la pérdida de la motilidad espermática (Iñiguez, 2013); sin embargo los autores destacan que sus hallazgos deben ser validados con estudios prospectivos con muestras más grandes y considerando más variables y muestras (Verhaeghe et al., 2019).

Recordemos que el sistema endocannabinoide se encuentra constituido por los receptores CB1 y CB2 ubicados en numerosas células, como las neuronas, las células inmunitarias, endoteliales, vasculares, musculares, células que forman parte de los testículos, y en la cabeza y la pieza media de los espermatozoides (Howlett et al., 2002; Munro et al., 1993; Schuel et al., 2002; Rossato et al., 2005). A través de este sistema se podría explicar el efecto deletéreo de la marihuana en la morfología de los espermatozoides (Verhaeghe et al. 2019). Tal como se observa en el estudio de Amoako y colaboradores quienes mostraron que el consumo de marihuana induce efectos perjudiciales en la espermatogénesis desde la meiosis donde aumenta la tasa de no disyunción en meiosis I, hasta la espermiogénesis y, potencialmente, en los espermatozoides en la maduración post testicular, debido a la desregularización exógena

de CB1 durante el tránsito epididimario, ya que CB1 preserva la integridad del ADN de los espermatozoides en este tránsito, regula las etapas post-meióticas, controlando la diferenciación en la espermiogénesis, características comunes asociadas a los espermatozoides de varones consumidores de marihuana con astenozoospermia y oligoastenoteratozoospermia (Amoako et al., 2013).

Respecto de los efectos de la marihuana sobre la motilidad espermática, se observó que existen alteraciones, lo cual coincide con las revisiones sistemáticas de Payne et al. (2019) y de Srinivasan et al. (2021), quienes exponen que la evidencia más extensa obtenida fue en relación a la motilidad espermática, concluyendo que el consumo de marihuana reduce este parámetro, tal como se encontró en cinco de los estudios revisados en este trabajo (Gundersen et al., 2015; Amoako et al., 2013; Verhaeghe et al., 2019; Lee et al., 2020; Nassan et al., 2019).

Como menciona Srinivasan et al. (2021) en su revisión bibliográfica *The Effect of Marijuana on the Incidence and Evolution of Male Infertility: A Systematic Review*, debido a la señalización ejercida por el receptor CB1, es que el consumo de marihuana podría tener un efecto inhibitor en la motilidad espermática, especialmente en aquellos consumidores recientes y de altas dosis de THC. Barbonetti et al. en un estudio realizado en 2010 explica lo anterior debido a que CB1 establece un vínculo con la actividad mitocondrial de los espermatozoides generando una reducción significativa del potencial transmembrana mitocondrial, y, por ende, un deterioro en la motilidad de los espermatozoides. En su estudio, cuando los espermatozoides estuvieron bajo un bloqueo de glucólisis, la introducción de Met-AEA, análogo sintético del endocannabinoide anandamida, alteró negativamente la motilidad de los espermatozoides.

Bajo la misma línea, un estudio que utilizó muestras de esperma lavadas y muestras de esperma pura, profundizó el vínculo entre el cannabis y la disfunción mitocondrial del espermatozoide, ya que al adicionar THC a las muestras de semen y medir la concentración de oxígeno como marcador de respiración, se observó que la respiración mitocondrial disminuyó inmediatamente, efecto dependiente de la concentración, dosis o tiempo de exposición de THC al cual se expuso el espermatozoide, presentándose en algunos casos irreversibilidad o astenozoospermia, relacionado principalmente al

consumo crónico de la sustancia (Badawy et al., 2009; Amoako et al., 2013; Verhaeghe et al., 2019; Lee et al., 2020). Si bien el efecto negativo sobre la motilidad espermática se presentó en muestras lavadas y puras, el efecto fue más pronunciado en aquellas muestras de esperma lavada, lo que sugiere que el plasma seminal contiene algunos factores protectores (Badawy et al., 2009).

En contraste a lo señalado anteriormente, Hehemann y colaboradores en el año 2021 concluyen que, si bien el consumo de marihuana podría tener un efecto perjudicial en la calidad del semen, esta sustancia podría ser un factor protector contra la motilidad anormal de los espermatozoides, con tendencia a mejorar las posibilidades de presentar una motilidad progresiva normal, entendiéndose como la capacidad del espermatozoide de avanzar y recorrer las tubas uterinas hasta llegar al óvulo; sugiriendo que el consumo de marihuana tiene un efecto parcialmente pro espermatogénico. En la misma línea, Nassan y colaboradores hacen énfasis en que el uso moderado de marihuana se podría relacionar con una mejor función testicular, pero que esta situación se revierte al aumentar la dosis de la sustancia, lo que sugiere que, si bien la marihuana tiene un efecto de hiperactivación espermática inicial, con el aumento de dosis y frecuencia en el consumo de marihuana la motilidad hiperactivada de los espermatozoides se va deteriorando (Nassan et al., 2019).

Un hallazgo importante analizado en el texto de Amoako et al. (2013), en el cual se tomó esperma de 86 varones, de los cuales 11 presentaban astenozoospermia, 22 oligoastenoteratozoospermia, y 8 teratozoospermia en distintos momentos posterior a la administración de Meth-AEA, con el fin de demostrar un efecto dependiente del tiempo sobre la motilidad de los espermatozoides. Si bien la adición de Meth-AEA a las muestras ejerció una disminución rápida y significativa en la motilidad de los espermatozoides, el efecto inhibitorio de esta sustancia sobre la motilidad fue reversible luego de un proceso de lavado de las células, además de demostrar que la preincubación de las muestras de semen con AM251, el cual corresponde a un potente antagonista de receptores CB1, evitó la reducción de la motilidad de los espermatozoides; mientras que el pretratamiento con JTE-907, un potente antagonista de CB2, no evitó la reducción de la motilidad, lo que indica que los efectos de Meth-AEA sobre la motilidad de los espermatozoides están

relacionados con el funcionamiento de los receptores CB1 (Amoako et al., 2013). Adicionalmente, estos investigadores evaluaron los mecanismos moleculares por los cuales la Meth-AEA modulaba negativamente la motilidad espermática, mediante el estudio de su efecto sobre la actividad mitocondrial, explicando que al disminuir la actividad mitocondrial también lo haría el suministro de energía, lo que afectaría a múltiples funciones espermáticas, incluyendo la motilidad, lo que es similar a lo descrito por Barbonetti et al. (2010), quienes describen que la marihuana inhibe la motilidad espermática mediante la inhibición mitocondrial y la respiración celular.

En relación a los efectos del consumo de marihuana en los niveles de testosterona plasmáticos, los resultados no fueron concluyentes, ya que si bien la mayoría de los autores señalan que el consumo de cannabis produce cambios en los niveles de testosterona, los autores discrepan en sus resultados, ya que en algunos se indica que aumentan, mientras que en otro señalan que disminuyen (Gundersen et al., 2015; Fantus et al., 2020; Yibrah et al., 2019), y solo uno de los autores señala que no existen modificaciones en los niveles de testosterona en usuarios consumidores de dicha sustancia (Lee et al., 2020). Resultado concordante con lo descrito por Payne et al. (2019) en su revisión bibliográfica que señala que, a pesar de que en la mayoría de los estudios observados en humanos los niveles de testosterona se ven modificados por el consumo de cannabis, estos no lo hacen significativamente.

El mecanismo biológico por el cual la marihuana ejerce un efecto sobre el sistema hormonal, es por la respuesta de los receptores endocannabinoides al THC, ya que los receptores CB1 se encuentran ubicados en las células de Leydig de los testículos, la cual corresponde a la principal fuente de síntesis de testosterona en varones, y en la hipófisis anterior que produce las hormonas FSH y LH, mediante el estímulo de GnRH hipotalámico (Thistle et al., 2017). Como menciona Fronczak et al. (2012) en su texto *Illicit Drug Use and Male Fertility*, los estudios humanos realizados por Cone et al. (1986) y Vescovi et al. (1992) concluyen sistemáticamente que el THC tiene un efecto negativo en la fisiología reproductiva masculina, observándose alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, y una disminución en la secreción de LH, lo que podría explicar la baja en los niveles de testosterona. Este resultado se pudo encontrar en uno

de los estudios, donde los niveles plasmáticos de testosterona y LH fueron menores a los rangos normales (Yibrah et al., 2019).

En concordancia a los autores anteriores y a Payne et al. (2019), quienes en su revisión bibliográfica mencionan que en modelos tanto animales como humanos el cannabis reduce constantemente a LH, Kolodny et al. (1974) encontraron una reducción significativa de los niveles de testosterona entre usuarios crónicos y exclusivos de marihuana, en comparación con los controles de la misma edad que nunca habían consumido la sustancia, destacando que la reducción fue dependiente de la dosis; sin embargo, no observaron una diferencia significativa en los niveles de LH en el plasma de los hombres fumadores crónicos.

En contraste, dos de los estudios analizados presentaron resultados distintos a lo descrito; Gundersen et al. (2015) y Fantus et al. (2020) describen que, si bien varios estudios demuestran que el consumo de marihuana produce una disminución en los niveles de testosterona y LH, en su estudio el nivel de testosterona correlacionado al THC se encontraba por sobre los rangos de normalidad, enfatizando que este resultado no se pudo aislar del efecto del tabaco, puesto que esta sustancia aumenta los niveles de testosterona, y que estos resultados pueden no ser causales. Por otro lado, Lee et al. (2020), en su estudio con 12 usuarios, obtuvo un participante con niveles bajos de LH, pero todos en su cohorte presentaron niveles de testosterona normales, lo que fundamentaron mencionando el pequeño tamaño de su muestra.

Un descubrimiento importante realizado por Thistle et al. (2017) en su estudio de cohorte con 1577 hombres estadounidenses, es que, si bien no encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de testosterona entre los usuarios consumidores y no consumidores de marihuana, lograron identificar que el consumo reciente podría tener una relación más fuerte con los niveles de testosterona que la frecuencia con la que se consume.

Habiendo recopilado información de diversas fuentes respecto al efecto del consumo de marihuana en la fertilidad masculina, se concluye que los hallazgos indican una importante alteración en el eje reproductivo masculino, ya que los parámetros de morfología, motilidad y niveles de testosterona plasmáticos se vieron alterados producto

del consumo crónico en la mayoría de casos, lo que es considerado significativo para el futuro de investigaciones en el área de la reproducción humana.

De esta manera, se abren grandes posibilidades para estudiar en profundidad a la población susceptible a la noxa y analizar cuáles podrían ser las consecuencias a largo plazo, tanto en el individuo como en dicha población a nivel mundial, teniendo como antecedente la prevalencia del consumo de la sustancia, el inicio precoz del consumo y la etapa del ciclo vital en la que principalmente se consume, pudiendo afectar y/o alterar otras áreas del desarrollo.

Una limitación de gran importancia, obtenida en esta investigación, es la escasa información que existe en la literatura internacional respecto a los efectos del consumo de cannabis en áreas distintas al deterioro de la función cognitiva, respiratoria, cardiovascular, entre otras; esto asociándose al estigma que existe hacia el consumo de la sustancia, junto a sesgos culturales, psicosociales y/o políticos ligados al marco legal vigente en las diversas naciones, lo que podría impedir que se realicen estudios más exhaustivos en materia de reproducción humana.

Derivado de lo antes mencionado, es interesante pensar en futuras investigaciones, como el planteamiento de una vía alternativa, que llegaría a mejorar e incluso revertir el deterioro en la motilidad producido por el consumo de THC en el gameto masculino, como así lo plantea Amoako et. al. en su estudio *Relationship between seminal plasma levels of anandamide congeners palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide and semen quality*, donde introduce congéneres de AEA, denominados PEA y OEA. Estas moléculas se encuentran disminuidas en cuantía en el semen de hombres con asthenozoospermia y oligoasthenozoospermia, lo cual podría otorgar indicios de una estrecha relación entre motilidad espermática y dichos compuestos. Su importancia radica en su capacidad de activar vías alternas a las que activan los receptores CB1 y CB2, junto a su potente efecto antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano, lo que podría traducirse en un biomarcador de fertilidad masculina por su efecto protector del ambiente espermático. Según el estudio mencionado, PEA y OEA mejoran la motilidad espermática progresivamente dependiendo del tiempo de incubación, los autores obtuvieron mediante pruebas *in vitro* que una vez añadidos los congéneres a las muestras seminales e

incubándolas por 15 - 30 - 45 - 60 - 90 minutos, el porcentaje de incremento en la motilidad correspondió a 77%, 81%, 81%, 80% y 80% respectivamente, y la muestra control sufrió un drástico descenso entre los 67 y 70%, indicando a su vez que esta mejora es dosis dependiente.

En cuanto al rol de la matronería, respecto al efecto del consumo de marihuana en la fertilidad masculina, destaca la relación que tiene con el control preconcepcional, ya que la labor de educar y preparar a las personas previo a una gestación es una tarea propia de la matronería, por lo cual esta debe plantearse desde una perspectiva actualizada e integral que ahonde en las conductas que se han establecido en la población durante al menos las últimas dos décadas, en sus repercusiones y/o posibles beneficios. De esta manera, se plantean nuevos desafíos para matrones y matronas, entre ellas el fomentar la actualización de conocimientos y ampliación de sus prestaciones, permitiendo que una mayor parte de la población tenga acceso a este conocimiento y goce de buena salud sexual y reproductiva.

Las estrategias propuestas para la realización de controles preconcepcionales consisten en enfocar el control preconcepcional en la anamnesis, realizando preguntas dirigidas a las prácticas y hábitos que tienen los usuarios, para así focalizar la consulta en la educación y promoción de hábitos saludables, y prevención de hábitos nocivos para la salud, con el fin de informar a los usuarios acerca de los riesgos y/o beneficios que estas prácticas traen consigo, y las alternativas a las cuales pueden optar para tomar una decisión de manera informada y consciente al momento de generar un cambio o no.

Para esto es necesaria la formación integral y especializada de profesionales en el área de fertilidad, que cuenten con conocimientos actualizados, en este caso, sobre el uso recreativo de drogas como la marihuana, las consecuencias y/o beneficios que esta tiene en la salud sexual y reproductiva de los varones, y la pesquisa de patologías crónicas prevalentes y sus repercusiones en la fertilidad masculina, con el objetivo de que el especialista sea capaz de explicar y transmitir la información de manera clara y concisa a los usuarios, para que a través de una consejería efectiva e inteligible, la pareja o la persona que acuda a nosotros, pueda tomar las mejores decisiones respecto a hábitos que afecten directamente en su salud sexual y reproductiva.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

El consumo de marihuana afecta la morfología espermática. Este efecto depende del tiempo de uso y la edad de inicio del consumo. La alteración estaría ocasionada por la unión de la marihuana a los receptores CB1 y CB2 presentes en el testículo y epidídimo, que induciría el aumento de las especies reactivas del oxígeno, alteraciones del ADN espermático y en consecuencia de la morfología.

Existe una asociación entre el consumo de marihuana y la disminución de la motilidad espermática que podría estar ocasionado por la activación de los receptores CB1 y su potencial relación con la funcionalidad mitocondrial de los espermatozoides.

La frecuencia con la que se consume marihuana define la existencia de alteraciones en los niveles de testosterona sérica, si bien las modificaciones no son importantes sí producen consecuencias negativas. Aquello se debe a que CB1 se encuentra ubicado en testículos e hipófisis anterior, principal fuente de síntesis de testosterona en varones, por lo que modifica el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

A raíz del descubrimiento de estas novedosas rutas de señalización asociadas al sistema endocannabinoide, planteamos las siguientes preguntas para futuras investigaciones, tanto del mecanismo celular como de las políticas públicas en torno a las prestaciones relacionadas:

- ¿PEA y OEA podrían constituir una vía de tratamiento para infertilidad por astenozoospermia?
- ¿Estas moléculas podrían actuar como un suplemento preconcepcional para varones, como lo es el ácido fólico para las mujeres que desean gestar?
- Ante la creciente población que posee alteraciones en la fertilidad, ¿Cómo abordaremos la exponencial demanda de control preconcepcional?, considerando el limitado acceso a prestaciones relacionadas a la infertilidad en el sistema de salud público y los elevados costos en el exosistema.

REFERENCIAS

1. Abel, E. L. (1980). *Marihuana The First Twelve Thousand Years* (1 st 1980 ed.). New York: Springer.
2. Amoako, A., Marczylo, T., Marczylo, E., Elson, J., Willets, J., Taylor, A., & Konje, J. (2013). Anandamide modulates human sperm motility: implications for men with asthenozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *PubMed*, 28(8), 2058-2066. <https://doi.org/10.1093/humrep/det232>
3. Amoako, A. A., Marczylo, T. H., Elson, J., Taylor, A. H., Willets, J. M. & Konje, J. C. (2014, noviembre). Relationship between seminal plasma levels of anandamide congeners palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide and semen quality. *Fertility and Sterility*, 102(5), 1260-1267. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.767>
4. Badawy, Z. S., Chohan, K. R., Whyte, D. A., Penefsky, H. S., Brown, O. M. & Souid, A. K. (2009). Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2471-2476. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.075>
5. Barbonetti, A., Vassallo, M. R. C., Fortunato, D., Francavilla, S., Maccarrone, M. & Francavilla, F. (2010). Energetic Metabolism and Human Sperm Motility: Impact of CB1 Receptor Activation. *Endocrinology*, 151(12), 5882-5892. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0484>
6. Bari, M. (2011). The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Frontiers in Bioscience*, 16(1), 498. <https://doi.org/10.2741/3701>

7. Compton, W., & Han, B. (2018). The Epidemiology of Cannabis Use in the United States*. En W. M. Compton, *The Complex Connection Between Cannabis and Schizophrenia* (págs. 9-36). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804791-0.00002-1>

8. Cone, E. J., Johnson, R. E., Moore, J. D. & Roache, J. D. (1986). Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24(6), 1749-1754. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90515-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90515-0)

9. Cruz I., Colmenares M., Berrueta-Carrillo L., Gomez-Perez R., Montes H., Berrueta L., Salmen S., Osuna J. A. (2010). Evaluación de la calidad del espermatozoide humano: comparación entre la integridad del ADN espermático y variables del semen. *Investigación Clínica*, 51(1):87-99. PMID: 20815159.

10. du Plessis, S., Agarwal, A., & Syriac, A. (2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(11), 1575-1588. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0553-8>

11. Fantus, R. J., Lokeshwar, S. D., Kohn, T. P. & Ramasamy, R. (2020, 17 febrero). The effect of tetrahydrocannabinol on testosterone among men in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *World Journal of Urology*, 38(12), 3275-3282. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03110-5>

12. Fernández, R., Berdejo, M., & Salavera, C. (2011). Cannabis: una sustancia que afecta al desarrollo de las habilidades de comunicación y al uso del lenguaje de los adolescentes consumidores. Revisión sobre algunos aspectos. *Boletín AELFA*, 11(1), 26-32. <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-aelfa-311-articulo-cannabis-una-sustancia-que-afecta-X1137817411272452#:~:text=El%20cannabis%20disminuye%20la%20capacidad,lenguaje%20y%20de%20la%20comunicaci%C3%B3n>.

13. Fronczak, C. M., Kim, E. D. & Barqawi, A. B. (2011). The Insults of Illicit Drug Use on Male Fertility. *Journal of Andrology*, 33(4), 515-528. <https://doi.org/10.2164/jandrol.110.011874>
14. Fuentes, G. A. (2010). Fecundidad y fertilidad: Aspectos generales. *Revista Médica Clínica las Condes*, 21(3), 337-346. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70544-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70544-7)
15. Gundersen, T. D., Jørgensen, N., Andersson, A. M., Bang, A. K., Nordkap, L., Skakkebaek, N. E., Priskorn, L., Juul, A. & Jensen, T. K. (2015, 16 agosto). Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *American Journal of Epidemiology*, 182(6), 473-481. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv135>
16. Gutiérrez L.R.G. (2010). Daño al ADN espermático: aspectos clínicos y biológicos. *Revista Cubana de Endocrinología*, 18(2) Recuperado en 07 de noviembre de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000200008&lng=es&tlng=es.
17. Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, 374(9698), 1383-1391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)
18. Hehemann, M. C., Raheem, O. A., Rajanahally, S., Holt, S., Chen, T., Fustok, J. N., Song, K., Rylander, H., Chow, E., Ostrowski, K. A., Muller, C. H. & Walsh, T. J. (2021, enero). Evaluation of the impact of marijuana use on semen quality: a prospective analysis. *Therapeutic Advances in Urology*, 13, 175628722110324. <https://doi.org/10.1177/17562872211032484>
19. Howlett, A. C. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161-202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>

20. Hsiao, P., & Clavijo, R. (2018). Adverse Effects of Cannabis on Male Reproduction. *European Association of Urology*, 324-328. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.006>
21. Iñiguez, A. M. (2013). *Reproducción humana e infertilidad*. Mediterráneo.
22. Kolodny, R. C., Masters, W. H., Kolodner, R. M. & Toro, G. (1974). Depression of Plasma Testosterone Levels after Chronic Intensive Marihuana Use. *New England Journal of Medicine*, 290(16), 872-874. <https://doi.org/10.1056/nejm197404182901602>
23. Lee, M. S., Lanes, A., Ginsburg, E. S. & Fox, J. H. (2020, 30 abril). Delta-9 THC can be detected and quantified in the semen of men who are chronic users of inhaled cannabis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(6), 1497-1504. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01762-1>
24. Lopez, M., Compton, W., & Volkow, N. (2009). Changes in Cigarette and Illicit Drug Use Among US Teenagers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(9), 869-870. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.156>
25. Munro, S., Thomas, K. L. & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
26. Nassan, F. L., Arvizu, M., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Attaman, J., Petrozza, J., Hauser, R., Chavarro, J., Ford, J. B. & Keller, M. G. (2019). Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility centre. *Human Reproduction*, 34(4), 715-723. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez002>
27. Neto, F. T. L., Bach, P. V., Najari, B. B., Li, P. S. & Goldstein, M. (2016). Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 59, 10-26. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.04.009>

28. Organización Mundial de la Salud. (2020, 14 de septiembre). *Esterilidad*. Consultado el 2 de octubre de 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
29. Pacey, A. A., Povey, A. C., Clyma, J. A., McNamee, R., Moore, H. D., Baillie, H. & Cherry, N. M. (2014, 4 junio). Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Human Reproduction*, 29(8), 1629-1636. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu116>
30. Payne, K. S., Mazur, D. J., Hotaling, J. M. & Pastuszak, A. W. (2019). Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *Journal of Urology*, 202(4), 674-681. <https://doi.org/10.1097/ju.000000000000248>
31. Rossato, M., Ion Popa, F., Ferigo, M., Clari, G. & Foresta, C. (2005). Human Sperm Express Cannabinoid Receptor Cb₁, the Activation of Which Inhibits Motility, Acrosome Reaction, and Mitochondrial Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 984-991. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1287>
32. Sarabia, L. & Munuce, M. J. (2011). Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010. *Revista médica de Chile*, 139(4), 548-549. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872011000400020>
33. Schuel, H., Burkman, L. J., Lippes, J., Crickard, K., Mahony, M. C., Giuffrida, A., Picone, R. P. & Makriyannis, A. (2002). Evidence that anandamide-signaling regulates human sperm functions required for fertilization. *Molecular Reproduction and Development*, 63(3), 376-387. <https://doi.org/10.1002/mrd.90021>
34. Segarra, R., Giménez, A., Pociello, A., López, C., & De los Cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos*, 8(3), 148-154. [https://doi.org/10.1016/s1575-0973\(06\)75115-7](https://doi.org/10.1016/s1575-0973(06)75115-7)

35. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol. (2021). Décimo Cuarto Estudio Nacional de Drogas en Población General, 2020. *Ministerio del Interior y Seguridad Pública*, 29-31. <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2022/01/Estudio-PG2020.pdf>.
36. Srinivasan, M., Hamouda, R. K., Ambedkar, B., Arzoun, H. I., Sahib, I., Fondeur, J., Escudero Mendez, L. & Mohammed, L. (2021). The Effect of Marijuana on the Incidence and Evolution of Male Infertility: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20119>
37. Thistle, J. E., Graubard, B. I., Braunlin, M., Vesper, H., Trabert, B., Cook, M. B. & McGlynn, K. A. (2017). Marijuana use and serum testosterone concentrations among U.S. males. *Andrology*, 5(4), 732-738. <https://doi.org/10.1111/andr.12358>
38. Thoma, M., McLain, A., Louis, J., King, R., Trumble, A., Sundaram, R., & Buck Louis, G. (2013). Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and Sterility*, 1324-1331. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>
39. UNODC, World Drug Report 2022 (United Nations publication, 2021).
40. Vásquez, R., & Vásquez, E. (2007). Espermograma y su utilidad clínica. *Salud Uninorte*, 23(2), 220-230. Recuperado a partir de <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/4037>
41. Verhaeghe, F., Di Pizio, P., Bichara, C., Berby, B., Rives, A., Jumeau, F., Sétif, V., Sibert, L., Rondanino, C. & Rives, N. (2020). Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men. *Reproductive BioMedicine Online*, 40(2), 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.002>
42. Vescovi, P., Pedrazzoni, M., Michelini, M., Maninetti, L., Bernardelli, F. & Passeri, M. (1992). Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug and Alcohol Dependence*, 30(1), 59-63. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(92\)90036-c](https://doi.org/10.1016/0376-8716(92)90036-c)

43. Yibrah, M., Negesso, A. E., Gebregziabher, A., Challa, F., Mudi, K., Tesfay, F., Gebretsadkan, M., Kinde, S. & Asmelash, D. (2019, 3 noviembre). Gonadal and Cortisol Hormone Profile among Male Chronic Khat, Marijuana, and Heroin Abuses. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2019/4178241>
44. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., . . . van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393-406.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>