



ORIGINAL

Estudio comparativo de los parámetros del seminograma en una población de varones subfértiles consumidores de marihuana

Carlos Aulesa^{a,*}, Victoria Vega^a, Henar Balbuena^a, Jose Ramón Alonso^a, Pedro Jiménez^a, Jordi Ramis^a y Jose María Gris^b

^a Laboratorio de Andrología, Unidad de Laboratorios, Hospital Universitario del Valle de Hebrón, Barcelona, España

^b Unidad Clínica de Esterilidad Hospital Maternal, Hospital Universitario del Valle de Hebrón, Barcelona, España

Recibido el 19 de febrero de 2019; aceptado el 8 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 30 de enero de 2021



PALABRAS CLAVE

Subinfertilidad;
Marihuana;
Semen;
Seminograma

Resumen

Introducción: El propósito de este trabajo es hallar la prevalencia del consumo de marihuana en una población de varones subfértiles y efectuar un estudio prospectivo comparativo de los parámetros del seminograma de un grupo de pacientes subfértiles consumidores habituales de marihuana versus un grupo de casos control anidado de pacientes no consumidores.

Material y métodos: Se estudiaron 2.320 varones, el 70% de pacientes de Centros de Asistencia Primaria y un 30% de consultas externas hospitalarias. El análisis de la concentración y movilidad espermática se efectuó con un analizador de semen automatizado SCA®. El estudio comparativo se ha realizado aplicando una novedosa metodología estadística denominada «caso-control nested», que es una variación híbrida de caso-control.

Resultados: Se ha calculado la prevalencia del consumo de marihuana en una población de varones subfértiles. El análisis estadístico de los valores del seminograma del grupo de consumidores de marihuana versus el grupo control nos muestra que no existen diferencias significativas entre ellos.

Conclusiones: En el grupo de varones subfértiles estudiado se observó una prevalencia de un 10,26% de consumidores habituales de marihuana. En nuestros resultados, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, por lo que nos estamos planteando la realización adicional de nuevos test de funcionalismo espermático para explicar la subfertilidad que se ha observado en alguno de estos pacientes consumidores de marihuana, que presentan seminograma normal.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 27215cam@gmail.com (C. Aulesa).

KEYWORDS

Sub infertility;
Marijuana;
Semem;
Seminogram

Comparative study of the parameters of the seminogram in a population of subfertile male marijuana consumers

Abstract

Introduction: The aim of this work, is to find the prevalence of marijuana use in a subfertile population, and to carry out a comparative prospective study of the seminogram parameters of a group of subfertile patients, who are habitual marijuana users, versus a group of nested control cases of non-users.

Material and methods: 2320 men were studied, 70% of patients from Primary Care Centers and 30% from hospital outpatient consultations. The analysis of sperm concentration and motility was carried out with a SCA® automated semen analyzer. The comparative study has been carried out, by applying a novel statistical methodology called «case-control nested», which is a hybrid case-control variation.

Results: The prevalence of marijuana use has been calculated in a population of subfertile men. Statistical analysis of the semen values of the group of marijuana users versus the control group shows that there are no significant differences between them.

Conclusions: In the group of subfertile men studied, a prevalence of 10.26% of habitual marijuana users was observed. In our results, no significant differences were observed between the two groups studied, so we are considering the additional performance of new sperm functionalism tests, to explain the subfertility that has been observed in some of these patients who use marijuana, who present a normal seminogram.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad.

Introducción

En nuestra sociedad el consumo de marihuana constituye cada vez más un hábito lúdico y social que una adicción tabú, con una mayor prevalencia en varones (Whan et al., 2006; World Drug Report, 2011; Fronczak et al., 2012; Plessis et al., 2015), y consiste en fumar las hojas y la flor secas de la planta *Cannabis sativa* mezcladas con tabaco, para liberar el compuesto cannabinoide psicoactivo denominado Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Whan et al., 2006).

La marihuana es la droga ilícita de más consumo en el mundo occidental. Estadísticas de Estados Unidos reportan que lo consumen un 5-14% de la población, dependiendo de la edad (USA National Survey, 2010; World Drug Report, 2012). En Europa, en Dinamarca en el año 2015, cifran el consumo en un 17,65% de su población (Gundersen et al., 2015).

A pesar de la prevalencia del consumo de esta droga, son poco conocidos los efectos secundarios temporales y crónicos de su adicción (Hembree et al., 1978; Rossato et al., 2008; Fronczak et al., 2012).

Hembree et al. (1978) y Wenger et al. (1987) describen ya que el THC afecta a la fisiología reproductiva masculina, ocasionando una disrupción del eje hipotálamo-hipófisis-testicular, con una disminución de la hormona luteinizante (LH) y de los niveles de testosterona de manera dosis-dependiente.

Se ha descrito la importancia del sistema endocannabinoide (ECS) en la fisiología del aparato reproductivo (Correa et al., 2016). En el varón, el principal componente de la marihuana, THC, interactúa en el sistema ECS, bloqueando los receptores cannabinoides (CB1, CB2) y

vanilloide (TRPV1), que juegan un importante papel en el control del funcionalismo espermático, con un claro impacto en el potencial reproductivo masculino (Wan et al., 2006; Rossato et al., 2008).

Estos efectos negativos del consumo de marihuana en el varón han sido ratificados por estudios actuales (Gundersen et al., 2015), describiendo en los consumidores crónicos síntomas de hipogonadismo e incremento de desórdenes psíquicos ya descritos (Hembree et al., 1978; Wenger et al., 1987; USA National Survey, 2010), con bajos recuentos de espermatozoides y disminución de la motilidad y morfología espermática (Gundersen et al., 2015; Pacey et al., 2014).

En este contexto, Lewis et al. (2012) nos muestran en su trabajo que en una población de individuos infértiles no consumidores de marihuana se presentan unas alteraciones importantes en el sistema ECS, que podrían ser una causa de infertilidad.

El objetivo de este trabajo fue el estudio de la prevalencia en el consumo de marihuana en nuestra comunidad de varones subfértiles, y su correlación con las alteraciones del seminograma. Para ello se planteó realizar un análisis estadístico prospectivo, con un novedoso diseño de caso-control anidado (case-control nested). Se analizó una base de datos compuesta por el seminograma de 2.320 pacientes subfértiles, que abarcó un periodo de un año y 5 meses.

Por todo lo descrito, creemos que un estudio de los efectos de la marihuana en una población subfértil a través de los parámetros del seminograma constituye una perspectiva diferente, ya que la mayor parte de la bibliografía existente estudia el efecto del consumo de marihuana en individuos o colectivos supuestamente normales, como el ejército (Gundersen et al., 2015), escuelas (Christopher

et al., 2019). Este trabajo nos puede ayudar a entender las repercusiones que se pueden producir en un futuro con este aumento en el consumo de marihuana en el contexto del estudio de la infertilidad de la pareja.

Material y métodos

Población de estudio

Se estudiaron 2.320 varones con una edad media de 36 años (Lim 95%: 35,8-36,3 años) y un rango de 14-70 años, durante un periodo de un año y 5 meses.

Según su procedencia, el 66,6% procedía de los servicios externos de nuestra área sanitaria (CAP) y un 33,4% del ámbito hospitalario: 642 pacientes (27,7%) del servicio de Esterilidad y Reproducción Asistida de nuestro hospital; 1.059 pacientes (45,6%) de los servicios externos de Medicina Familiar; 421 pacientes (18,1%) de los servicios externos de Urología, de los cuales 35 pacientes procedían de nuestro hospital; 129 pacientes (5,6%) de los servicios externos de Ginecología, de los cuales 30 pacientes procedían de nuestro hospital; 24 pacientes (1,1%) de Endocrinología de nuestro hospital, y finalmente 45 pacientes (2,1%) de otras especialidades hospitalarias.

Hay que señalar que nuestra base de datos está compuesta por varones, en su mayoría remitidos con sus parejas a nuestro hospital para estudiar su infertilidad. En esta base de datos, solo se ha considerado el primer seminograma de cada paciente realizado en nuestra Unidad, para no introducir más variaciones en el seminograma, que podrían producirse por la aplicación de algún tratamiento posterior al mismo paciente. Así pues, se trata de una base de datos de pacientes para estudio, que presenta un sesgo claramente patológico. Desde el punto de vista epidemiológico, esta base de datos se define como «base de datos secundaria» y el resultado de su análisis estadístico nunca puede ser inferido a la población en general.

Recogida de semen y anamnesis del paciente

El clínico, cuando solicitaba un seminograma al paciente, le informaba de la normativa de recogida de semen y le facilitaba un impreso normalizado del laboratorio siguiendo las indicaciones de la normativa del *Manual for the examination and processing of human semen*, 5.ª ed. (World Health Organization, 2010), donde se especificaban las condiciones de recogida y entrega de la muestra de semen. Cuando el paciente acudía el día programado al laboratorio de Andrología para entregar la muestra de semen, se le realizaba una encuesta personal donde se preguntaba sobre los días de abstinencia, el lugar de recogida, la hora de obtención de la muestra y se complementaba la anamnesis preguntándole sobre el consumo de drogas y específicamente de marihuana. En el caso de contestar afirmativamente en este punto, se complementaba la encuesta, y se clasificaba al paciente como consumidor habitual de marihuana cuando consumía 1-2 cigarros/día, consignándolo específicamente en la base de datos del SIL (sistema de información del laboratorio) como una variable categórica. El paciente firmaba a la entrega de la muestra en un impreso, aprobado por el comité de bioética del hospital, sobre el consentimiento

informado de utilización de los resultados del análisis para estudios epidemiológicos.

Seminograma

La recogida de semen se realizó siguiendo la normativa del *Manual for the examination and processing of human semen*, 5.ª ed. (WHO laboratory, 2010) y del *Manual on basic semen analysis* (European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] Monographs, 2002). El análisis de la concentración y movilidad espermática se efectuó con el analizador Sperm Class Analyzer (SCA®) tipo CASA (Computer Assisted Semen Analysis) (Aulesa et al., 2009). Finalmente se practicó la morfología siguiendo los criterios estrictos de Kruger y Coetzee (1999) y empleando un método rápido de tinción Hemacolor modificado por Ramirez et al. (2016), con un recuento manual y por duplicado de un mínimo de 200 espermatozoides.

El laboratorio de Andrología está acreditado en el Programa Español de Evaluación externa de la Calidad del seminograma de CEIFER, lab 08100 registro 5D4704241006, desde hace 5 años. La acreditación de CEIFER está validada a nivel europeo por la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology).

Información sobre el consumo de marihuana en nuestro entorno

Consultamos varios pacientes consumidores habituales de marihuana, provenientes de la Unidad Clínica de Esterilidad de nuestro hospital, respetando en todo momento su confidencialidad. Nos informaron de sus hábitos respecto al consumo de marihuana. Se dedujo que el fumador habitual de marihuana medio, en general, consumía 1-2 cigarros/día (1-2 g de marihuana al día). Si calculamos el consumo semanal de estos pacientes, lo hemos estimado en un amplio margen de 7-15 g semanales, que es la medida de venta habitual del mercado, en Cataluña, de los clubs de fumadores de cannabis legalmente establecidos y consultados para este estudio.

Métodos de evaluación y estadísticos

Para analizar diferencias entre dos proporciones, se ha calculado el test estadístico de la chi-cuadrado. Para estudiar la diferencia entre dos medias, se ha calculado la t de Student. Para estudiar las diferencias y su significación entre varias medias, se ha calculado la F de Snedecor (Anova). En la aplicación de todos estos test estadísticos se ha considerado significativa la diferencia si $p < 0,05$ (Downie y Heath, 1971). El OR (odds ratio) fue calculado utilizando regresión logística (Delgado y Sillero, 1995) con ayuda del programa informático Stata.v14 (2016).

Para realizar el análisis estadístico de la base de datos prospectiva de 2.320 pacientes, integrada por el primer seminograma de cada paciente, realizado en nuestro laboratorio de Andrología, se ha utilizado un novedoso diseño basado en una variación híbrida de la metodología estadística caso-control, denominada «case-control nested», con muestreo por densidad con emparejamiento específico.

Esta técnica estadística consiste en crear un grupo control formado al emparejar informáticamente cada paciente consumidor de marihuana específicamente con otro paciente no consumidor de marihuana, que tenga la misma edad y que el seminograma hubiera sido recogido el mismo día. Esta estrategia estadística permite crear un grupo de pacientes control de similares características en número y edad con el grupo-caso de consumidores de marihuana. Este procedimiento permite reducir la complejidad y costes del clásico estudio caso-control, disminuyendo el sesgo de selección en la elección de controles (Delgado y Sillero, 1995; Llorca et al., 2020).

La encuesta personal al paciente fue también el instrumento de estandarización realizada por clínicos experimentados a todos los pacientes de la cohorte, antes del análisis. Se mimetizaban de esta manera los problemas de clasificación, diferentes encuestadores, desviación de recuerdo del paciente, etc. Todas las determinaciones posteriores y resultados del paciente se realizaron sin el conocimiento del clínico entrevistador.

Resultados

Si tomamos como criterio de normalidad el establecido por la WHO (2010), de los 2.320 seminogramas estudiados (el primer seminograma realizado en nuestra Unidad por cada paciente), 1.753 (75,5%) son anormales y solo 568 (24,5%) se podrían clasificar como «normales». Estos resultados nos pueden dar una idea del sesgo patológico de nuestra población de varones subfértiles. Seguidamente, para poder aplicar la metodología estadística de «caso-control nested» entre el grupo de consumidores de marihuana y el posible grupo caso-control de pacientes no consumidores, es necesario comprobar la idoneidad de elección de los pacientes-control por edad, para validar esta metodología. En la tabla 1 se muestra el estudio preliminar de los pacientes de cada grupo distribuidos por edades, días de abstinencia, volumen de semen y lugar de recogida expresados en porcentajes. Aplicando el test estadístico de comparación de porcentajes, la chi-cuadrado, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los grupos de estudio y el grupo control, lo que indica que, en general, se presenta una homogeneidad poblacional entre los dos grupos estudiados que los valida para realizar el análisis estadístico comparativo al no existir diferencias significativas, principalmente en la variable edad. En este trabajo no se han tenido en cuenta otra serie de variables como el consumo de alcohol, patologías como varicoceles, infecciones, ni la duración del consumo de marihuana y de otras drogas.

En el análisis de los 2.320 pacientes estudiados, 238, un 10,26% de la población estudiada, se clasificaron como consumidores de marihuana habituales, con un consumo estimado de 1-2 cigarros/día (7-15 g marihuana/semanales). En el estudio piloto preliminar, que se realizó a los 100 primeros pacientes que respondieron en la encuesta que eran fumadores de marihuana, encontramos que 55/100 pacientes referían consumo habitual de marihuana (1-2 cigarros/día) y otros 45/100 consumo esporádico, alguna vez durante la semana o especialmente en fines de semana (2-3 cigarros/semana). Este último tipo de consumidor no se recogió en la base de datos, y por esta encuesta preliminar

podemos estimar que existe otro 10% de nuestra población que son consumidores esporádicos de marihuana.

Los resultados de las medias e intervalo de confianza, de los parámetros del seminograma del grupo tipificado como consumidores de marihuana versus el grupo control, se muestran en la tabla 2. El análisis estadístico comparativo aplicando el test estadístico de la t de Student, previa comprobación de la homogeneidad de varianzas con el test de Levene ($p > 0,05$), nos mostró que, respecto a la edad y a los parámetros de seminograma, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Seguidamente, con el propósito de estudiar la variable edad, en los parámetros del seminograma en nuestra población de varones subfértiles, se establecieron cuatro grupos de edad. En la tabla 3 se muestran las medias de los parámetros del seminograma del grupo de consumidores de marihuana, distribuidos por diversos márgenes de edad, y aplicando el test de F de Snedecor (Anova) a la media de los parámetros del seminograma se observa una disminución no significativa ($p > 0,05$) de todos los parámetros del seminograma con la edad, ya descrita en la bibliografía en otras series (Bronte et al., 2013), pero significativa en el parámetro del volumen del semen ($p = 0,008$). En la tabla 4 se muestran las medias de los parámetros del seminograma del grupo control no consumidor, distribuidos por los mismos márgenes de edad, y aplicando el test de F de Snedecor (Anova) a la media de los parámetros del seminograma se observa, también, una disminución de los parámetros del seminograma, pero estas diferencias no son significativas ($p > 0,05$).

Con el fin de averiguar y tener una idea real de lo que supone ser consumidor en el contexto del seminograma en nuestro medio, se ha calculado el riesgo (OR) de estos pacientes de presentar un seminograma anormal respecto al grupo control. La variable consumidor habitual de marihuana tiene un riesgo OR = 1,02 (IC 95%: 0,63-1,68) de presentar un seminograma anormal.

Finalmente, por lo descrito en la bibliografía (Hembree et al., 1978; Shiels et al., 2009; Plessis et al., 2015), que sugiere que el consumo habitual de marihuana ocasiona una azoospermia, en el análisis de nuestros resultados se encontraron 16 casos de azoospermia en el grupo de consumidores de marihuana, que representó un 6,7% del grupo. Cuando realizamos la comparación con los 13 pacientes azoospermicos (5,5%) del grupo control anidado, aplicando el test estadístico de comparación de dos proporciones, nos mostró una chi-cuadrado de 0,57 con una $p = 0,565$, lo que indica que en nuestro grupo de consumidores no se observa una azoospermia estadísticamente significativa respecto al grupo control ya que $p > 0,05$.

Discusión

La marihuana es la droga ilícita de más consumo en el mundo occidental. Estadísticas de Estados Unidos reportadas por el NSDUH (National Survey of Drugs Use and Health) a través del SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) estiman que la prevalencia de consumo de marihuana entre varones, distribuidos por grupos de edades de 26-34 años, 35-49 años y superior a 50 años, era del 14,3%, 8,7% y 5,0%, respectivamente. Esta misma fuente señaló que

Tabla 1 Porcentajes del grupo consumidores de marihuana y grupo control por edades y otras variables

Distribución por edad	Grupo pacientes marihuana	Grupo control
n	238	238
< 30 años	59 (25%)	45 (19%)*
30-35 años	65 (27%)	82 (34%)
35-40 años	74 (31%)	82 (34%)
> 40 años	40 (17%)	29 (13%)
Distribución por días de abstinencia	Pacientes marihuana	Control
1-2 días	31 (13%)	29 (12%)
3-4 días	136 (57%)	118 (49%)
5-6 días	49 (21%)	61 (26%)
7-10 días	17 (7%)	23 (10%)
Superior a 10 días	5 (2%)	7 (3%)
Distribución por volumen de semen	Pacientes marihuana	Control
< 1 ml	15 (6%)	19 (8%)
1-2 ml	48 (20%)	38 (16%)
2-3 ml	65 (27%)	55 (24%)
3-4 ml	58 (25%)	63 (26%)
4 ml	52 (22%)	63 (26%)
Distribución por lugar de obtención	Pacientes marihuana	Control
En casa	111 (47%)	116 (49%)
En laboratorio	127 (53%)	122 (51%)

* Test $\chi^2 = 1,93$ ($p = 0,053$).**Tabla 2** Resultados medios del seminograma del grupo de consumidores habituales de marihuana versus grupo control

	Grupo pacientes marihuana Media (Lim 95%)	Grupo pacientes control Media (Lim 95%)	t (Student)	p
Edad	35 (34-36)	35 (34-36)	0,36	0,717
Volumen (ml)	3,0 (2,8-3,2)	3,5 (3,3-3,7)	1,08	0,281
Concentración (10^6 espermatozoides /ml)	36 (30-42)	40 (33-47)	0,86	0,391
Concentración (10^6 espermatozoides /eyaculado)	100 (85-115)	109 (94-125)	0,83	0,408
Movilidad progresiva (a + b) (%)	40 (37-42)	38 (35-41)	0,82	0,409
Espermatozoides progresivos (10^6 /eyaculado)	52 (43-61)	57 (47-67)	0,62	0,533
Morfología normal (%)	3 (2-4)	3 (3-4)	0,34	0,733
Espermatozoides normales (10^6 /eyaculado)	5 (4-6)	6 (4-7)	0,88	0,382

se registra un incremento anual del 1,2% en el consumo de marihuana ([USA National Survey, 2010](#); [World Drug Report, 2012](#)).

En nuestro trabajo hemos encontrado una proporción del 10,26% de consumidores habituales de marihuana con un máximo entre 35-40 años, que ratifica también la alta prevalencia en nuestra población de varones subfértiles. Se ha estimado que existe otro 10% de consumidores esporádicos o de fin de semana, que podrían también convertirse en un futuro próximo en consumidores habituales. Estos resultados nos indican que aunque no alcanzamos los índices de Dinamarca del 17,65%, nuestro 10,26% podría ya comprometer la

salud reproductiva de nuestra población masculina, aunque desde el punto de vista epidemiológico esta base de datos se define como «base de datos secundaria» y el resultado de su análisis estadístico nunca puede ser inferido a la población en general; sin embargo, estos resultados nos pueden dar una idea del consumo de marihuana en nuestra comunidad. En este estudio no se han tenido en cuenta otra serie de variables del paciente, como la actividad física, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, patologías como varicocele, infecciones o el consumo de otras drogas (cocaína, anfetaminas), ni la duración de su consumo, que estudios epidemiológicos han señalado pueden afectar a la salud

Tabla 3 Resultados medios de los parámetros de análisis de semen de consumidores habituales de marihuana por grupos de edad

	< 30 años Media (Lim 95%)	30-35 años Media (Lim 95%)	35-40 años Media (Lim 95%)	> 40 años Media (Lim 95%)	F (Anova)	p
n (%)	59 (25%)	65 (27%)	74 (31%)	40 (17%)		
Edad (media)	27 (26-28)	33 (33-34)	37 (37-38)	44 (43-44)	-	-
Volumen (ml)	3,3(3,0-3,7)	3,0 (2,7-3,4)	3,1 (2,7-3,6)	2,3 (1,9-2,7)	4,03	0,008*
Concentración (10 ⁶ espermatozoides /ml)	27 (20-34)	30 (23-38)	40 (29-51)	33 (19-48)	1,36	0,256
Concentración (10 ⁶ espermatozoides /eyaculado)	83 (60-105)	86 (63-110)	104 (80-128)	81 (47-115)	0,76	0,517
Movilidad progresiva (a + b) (%)	39 (35-45)	39 (35-44)	40 (35-43)	39 (34-47)	0,14	0,938
Espermatozoides progresivos (10 ⁶ /eyaculado)	46 (31-61)	47 (30-64)	55 (39-71)	50 (30-71)	0,25	0,859
Morfología normal (%)	3 (2-4)	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (2-4)	0,39	0,758
Espermatozoides normales (10 ⁶ /eyaculado)	3 (2-4)	4 (2-5)	5 (3-6)	4 (2-6)	0,68	0,567

* p < 0,05. Diferencia significativa.

Tabla 4 Resultados medios de los parámetros de análisis del semen del control por grupos de edad

	< 30 años Media (Lim 95%)	30-35 años Media (Lim 95%)	35-40 años Media (Lim 95%)	> 40 años Media (Lim 95%)	F (Anova)	p
n (%)	45 (19%)	82 (34%)	82 (34%)	29 (13%)		
Edad (media)	28 (27-29)	33 (33-34)	37 (37-38)	43 (42-44)	-	-
Volumen (ml)	3,0 (2,6-3,5)	2,9 (2,6-3,2)	3,2 (2,9-3,6)	2,8 (2,2-3,4)	0,98	0,401
Concentración (10 ⁶ espermatozoides /ml)	39 (29-49)	37 (28-45)	26 (18-33)	26 (16-36)	2,31	0,078
Concentración (10 ⁶ espermatozoides /eyaculado)	131 (98-164)	107 (79-134)	85 (64-106)	73 (46-100)	2,53	0,056
Movilidad progresiva (a + b) (%)	45 (38-50)	37 (32-42)	36 (31-41)	36 (28-44)	1,67	0,175
Espermatozoides progresivos (10 ⁶ /eyaculado)	68 (47-90)	57 (40-73)	42 (29-54)	33 (19-47)	1,34	0,262
Morfología normal (%)	4 (3-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	1,64	0,180
Espermatozoides normales (10 ⁶ /eyaculado)	6 (4-9)	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (2-5)	1,34	0,262

reproductiva del individuo y actuar como variables de confusión (Shiels et al., 2009; Drug situation in Denmark, 2013; Pacey et al., 2014; Nassan et al., 2019). Creemos que la falta de esta información es importante, pero podría estar minimizada en nuestro caso por el gran número de pacientes estudiados y por la robusta metodología estadística de «caso-control nested» empleada, aunque naturalmente nos plantearemos su inclusión obligada en futuros trabajos.

En nuestro estudio, primeramente se ha comprobado la idoneidad de comparación del grupo de varones subfértiles consumidores de marihuana y el grupo control de pacientes subfértiles no consumidores de marihuana. Los resultados

obtenidos en la [tabla 1](#) nos muestran que ambos grupos no presentan diferencias significativas de las variables poblaciones estudiadas y son estadísticamente comparables.

Seguidamente se ha calculado la t de Student entre los valores medios de los parámetros del seminograma del grupo de consumidores de marihuana respecto al grupo control ([tabla 2](#)). Estos resultados nos muestran que no se observan diferencias significativas de los parámetros del seminograma ($p > 0,05$), al contrario de lo descrito por diversos autores al estudiar otras series en grupos de población como el ejército (Gundersen et al., 2015) o en escuelas (Christopher et al., 2019), los cuales muestran que el consumo de

marihuana ocasionaba descensos significativos de los valores de los parámetros del seminograma. La explicación de esta particular respuesta de nuestra población de varones subfértiles podría ser que, como describen [Lewis et al. \(2012\)](#) y [Rossato et al. \(2005\)](#), existen ya alteraciones importantes del sistema ECS (sistema endocannabinoide) en varones infértiles, lo que puede alterar el funcionalismo de sus receptores cannabinoides a la marihuana y afectar también a los demás parámetros del seminograma.

En el estudio de la variable edad en los parámetros del seminograma en nuestra población de varones subfértiles se observa una disminución no significativa de los valores de los parámetros del seminograma, similares a lo señalado por la bibliografía en otras series ([Bronte et al., 2013](#)). Solamente se observa una diferencia significativa en la reducción del volumen del grupo de pacientes consumidores de marihuana ($p=0,008$), también descrita por [Hembree et al. \(1978\)](#) y [Wenger et al. \(1987\)](#), ya que el consumo continuado de marihuana afecta al eje hipotálamo-hipófisis-testicular, con un descenso continuado de la testosterona, que es la principal hormona estimuladora de la vesícula seminal y responsable de la mayor parte del volumen del eyaculado del semen.

Finalmente se ha calculado el riesgo de presentar un seminograma anormal el grupo de consumidores respecto al grupo control (OR 1,02; IC 95%: 0,63-1,68); y según Delgado y Sillero (1995), al comprender el intervalo de confianza el valor 1, nos indica que el grupo de consumidores de marihuana no tiene un riesgo significativo de presentar un seminograma alterado. Con respecto a la azoospermia observada con el consumo de marihuana en otras series ([Hembree et al., 1978](#); [Shiels et al., 2009](#); [Plessis et al., 2015](#)), en nuestro grupo de varones subfértiles no se observa una azoospermia significativa respecto al grupo control.

Resumiendo, ante la clara evidencia de normalidad del seminograma de nuestros varones subfértiles consumidores de marihuana, especialmente en el tramo de edad entre 35-40 años, que es donde se produce la mayor incidencia de consumo de marihuana y que es, además, el intervalo de edad donde se realizan el mayor número de estudios de esterilidad de la pareja en nuestras consultas, nos planteamos la posible ampliación de los test del laboratorio de rutina, con la realización de alguno de los test de funcionalismo espermático, como podrían ser el índice de fragmentación espermática Halosperm® ([Blanco et al., 2011](#)), Tunel Assay ([Ribas et al., 2013](#)), test osmótico (Host), test de capacitación espermática diagnóstico (REM) ([WHO laboratory, 2010](#)), y otros como el estudio de los componentes del sistema ECS, que según [Lewis et al. \(2012\)](#) podría ser una nueva metodología diagnóstica de estudio de la infertilidad.

Por consiguiente, podemos concluir que creemos que el consumo de marihuana debe ser tenido en cuenta en la elaboración de la historia clínica del paciente en el contexto del estudio de infertilidad de la pareja, y es necesaria la incorporación adicional de nuevos test diagnósticos en los futuros protocolos de estudio de la infertilidad de la pareja.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aulesa, C., Cabrera, M., Alonso, R., Benitez, M., Martinez, M., 2009. Evaluación del sistema automatizado Sperm Class Analyzer (SCA) para análisis de Semen. *Rev Lab Clin.* 2 (1), 8–16.
- Blanco, A., Ramis, J., Aulesa, C., Gris, J.M.^a, 2011. Estudio para la valoración diagnóstica del índice de fragmentación del ADN espermático en una población de pacientes del servicio de esterilidad. *Rev Iberoam Fert Rep Hum.* 28, 55–59.
- Bronte, A., Allyse, A., Laurence, N., Marrs, R.P., 2013. Age threshold for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril.* 100, 952–958.
- Christopher, M., Clayton, H., Nicholas, P., Roehler, D., Ko, J., Esser, M., Brookmeyer, K., Feldman, M., 2019. Prescription opioid misuse and use of alcohol and other substances among high school students - Youth Risk Behavior Survey, United States. *MMWR Suppl.* 69 (Suppl. 1), 38–46.
- Correa, F., Wolfson, M., Valchi, P., Aisemberg, J., Franchi, A., 2016. Endocannabinoide system and pregnancy. *Reproduction.* 152, R191–R200.
- Delgado, M., Sillero, M., 1995. Diseños híbridos de estudios de cohortes y de estudios de casos controles. *Gac Sanit.* 9, 42–52.
- Downie, N.M., Heath, R.W., 1971. *Métodos estadísticos aplicados.* Ediciones del Castillo, Madrid, pp. 15.
- Drug situation in Denmark, 2013. Department of Public Health Copenhagen. Department of Public Health, Denmark.
- ESHRE Monographs, 2002. 2002. Manual on Basic Semen Analysis, ed. U. Kvist y L. Bjorndahl Oxford University press, 1999, actualizado en español. Manual de análisis básico de Semen. SEQC Ed. Vigor. Barcelona.
- Fronczak, C.M., Kim, E.D., Barqawi, A.B., 2012. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 33, 515–528.
- Gundersen, T.D., Jorgensen, N., Andersson, A.-M., Bang, A.K., Jensen, T.K., 2015. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: A study among 1215 healthy young men. *Am J Epidemiol.* 16, 1–9.
- Hembree, W.C., Zeidenberg, P., Huang, H.F., 1978. Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. *Adv Biosci.* 23, 429–439.
- Kruger, T.F., Coetsee, K., 1999. The role of sperm morphology in assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 5, 172–178.
- Lewis, S., Rapino, C., Tommaso, M., Pucci, M., Battista, N., Paro, R., Simos, L., Alutton, D., Maccarrone, M., 2012. Differences in the endocannabinoid system of sperm fertile and infertile men. *PLoS One.* 7 (10), e47704.
- Llorca, J., Delgado, M., Domenech, J.M., 2020. *Estudios transversales, ecológicos e híbridos*, 10.^a ed. Signo, Barcelona.
- Nassan, F.L., Arvizu, M., Minguez-Alarcon, L., Williams, P.L., Attaman, Petrozza, J., Hause, R., Chavarro, J., 2019. Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility centre. *Human Reprod.* 34 (4), 715–723.
- Pacey, A., Poverly, A., Clyma, J., Cnamee, R., Moore, H., Baillie, H., Cherry, N., 2014. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Human Reprod.* 29 (8), 1629–1736.
- Plessis, S., Agarwal, A., Syriac, A., 2015. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J Assist Reprod Genet.* 32, 1575–1588.
- Ramirez, C., Alonso, J., Jiménez, P., Gris, J.M., Aulesa, C., 2016. Estandarización en la técnica de pretratamiento y tinción para la realización de la morfología espermática humana automatizada tipo ASMA (assisted sperm morphometry analysis). *Rev Int Androl.* 14 (4), 123–130.
- Ribas, J., Garcia, A., Fernandez, A., 2013. Comprehensive analysis of sperm DNA fragmentation by different assays; Tunel assay, SCSA SCD test and alkaline and neutral Comet assay. *Andrology.* 1 (5), 715–722.

- 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 (2), 984–991.
- Rossato, M., Pagano, C., Vettor, R., 2008. The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol.* 20, 90–93.
- Shiels, M.S., Rohrmann, S., Menke, A., Selvin, E., Crespo, C.J., Rifai, N., Dobs, A., Feinleib, M., Guallar, E., Platz, E.A., 2009. Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Control.* 20, 877–886.
- USA Substance Abuse and Mental Health US Service Administration, 2010. *Results from the 2009 National Survey on drug use and Health: national finding NSDUH Series H-38A: HHS Publication SMA 10-4586.* Department of Health and Human Service, Rockville, MD.
- Wan, H., Dey, S., Maccarrone, M., 2006. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male y female fertility. *Endocr Rev.* 27 (5), 427–448.
- Wenger, T., Rettori, V., Snyder, G.D., Dalterio, S., McCann, S.M., 1987. Effects of 9-tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in adult male. *Neuroendocrinol.* 46, 488–493.
- Whan, L.B., West, M.C., McClure, N., Lewis, S., 2006. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana on human sperm function in vitro. *Fertil Steril.* 85, 653–660.
- World Health Organization, 2010. *WHO laboratory: manual for the examination and processing of human semen*, 5.^a ed. World Health Organization, Genève.
- World Drug Report 2011: The cannabis market. Vienna, Austria: United nations office on drugs and crime 175-208.
- World Drug Report 2012. Vienna, Austria: United nations office on drugs and crime.