



Universidad de Valladolid

Facultad de medicina
Grado en Nutrición Humana y Dietética
Curso 2015

**Consumo de tabaco y alcohol y su relación con la
fertilidad en sujetos varones.**

Trabajo de fin de grado presentado por:
Iván García Alonso.

Tutor:
Prof. José M^a Fidel Fernández.

Junio 2015

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1. FERTILIDAD.....	9
2.2. FACTOR MASCULINO.....	9
2.3. CALIDAD SEMINAL.....	10
2.4. EL CIGARRILLO.....	11
2.5. EL ALCOHOL.....	11
2.6. SISTEMA ANTIOXIDANTE.....	11
2.7. DAÑO OXIDATIVO DEL ADN.....	12
3. OBJETIVOS.....	13
4. EXTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE OBJETIVOS.....	17
5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	21
2.1. INGESTA DE ALCOHOL Y TABACO EN SUJETOS INFÉRTILES.....	23
2.2. PARÁMETROS SEMINALES, ALCOHOL Y TABACO.....	26
6. DISCUSIÓN.....	31
7. CONCLUSIONES.....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	39

I. RESUMEN

Alumno: Iván García Alonso
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID (FACULTAD DE MEDICINA)
Titulación de: Grado en Nutrición Humana y Dietética

Como todos sabemos, la presencia de infertilidad en las parejas ha ido aumentando notablemente con el paso del tiempo. Ello puede deberse al aumento de hábitos de vida tóxicos, tales como puede ser el tabaco o bebidas alcohólicas entre otros.

A lo largo de este estudio se pretende estudiar algunos de los principales factores que determinan dicho proceso, como pueden ser los patrones de calidad seminal determinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2010).

Es importante indagar en aquellos factores que pueden llevar a las numerosas opiniones defendidas por diversos autores, tales como la fuerte asociación entre tabaco e infertilidad (defendida por Vine y Kuhnze entre otros) o la falta de relación entre éstos (defendido por autores como Chia y Martini).

También cabe destacar la idea de posibles sesgos, desmintiendo algunas de las teorías propuestas por algunos de estos autores (Martini 2004).

II. INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo, así como el cambio social experimentado durante los últimos años, el consumo de hábitos tóxicos se ha disparado, aumentando sobre todo el consumo de aquellas sustancias cuya adquisición puede resultar más sencilla.

Tales sustancias como pueden ser el tabaco o el alcohol, han suscitado gran interés a la hora de relacionarlas con la posibilidad de aumentar el riesgo de infertilidad, independientemente del sexo, lo cual ha generado grandes controversias.

Algunos autores han realizado publicaciones en las cuales hacen referencia a que el consumo de tabaco o alcohol de forma aislada, no parece tener relación con la alteración de la calidad espermática en hombres fértiles (Chia y cols. 1998, Martini y cols. 2004). Sin embargo, cuando compararon los resultados de pacientes que presentaban ambos hábitos con aquellos que no los poseían, se pudo detectar una reducción significativamente estadística ($P < 0.0001$) del volumen seminal, concentración espermática y porcentaje de espermatozoides móviles.

2.1 Fertilidad:

Se define como la capacidad de un individuo a tener descendencia propia, tras la práctica regular de relaciones sexuales no protegidas, siendo en el caso del varón la capacidad de producir el embarazo en la mujer.

Los principales problemas a la hora de alcanzar el embarazo abarcan un amplio rango de factores físicos y emocionales, así como alteraciones propias de los dos sistemas reproductores.

2.2 El factor masculino:

El presente trabajo se basa en este factor, refiriéndose a todas las causas que dificultan el proceso reproductivo originado en el varón.

El análisis de la calidad del semen se realiza según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

A lo largo de los años, se han relacionado numerosos factores, entre los cuales destacan los relacionados con los hábitos tóxicos, pudiendo deteriorar la espermatogénesis, ejerciendo efectos nocivos a nivel pre-testicular, testicular o post-testicular.

2.3 Calidad seminal:

Los parámetros valorados siguen los criterios de la OMS (WHO, 2010), siendo estos: volumen eyaculado (1,5ml), pH (7,2), concentración de espermatozoides (15 millones/ml), así como movilidad (32%), vitalidad (58%) y morfología de éstos. Respecto a ésta última, la OMS advierte que “para cualquier test de laboratorio, es preferible para dicho laboratorio que tome sus propios rangos de normalidad para cada variable”, ya que se advierte que “no se han completado suficientes estudios clínicos, y la experiencia en múltiples centros sugiere que el porcentaje de las formas normales debe ser ajustado a la baja cuando se aplica el criterio más estricto” pasando éste de un “50% o más “ (WHO 1987) a “4% o más” (WHO 2010).

En el artículo de Chia, la tabla II indica que, en sujetos varones cuya fertilidad está demostrada (ya que sus mujeres están embarazadas) todos los parámetros, siendo éstos: volumen, concentración, movilidad y viabilidad, superiores a los criterios de valores normales para la WHO 1992, a excepción de la morfología, la cual sería un 10% inferior a los criterios indicados.

Table II. Semen parameters of the men

Semen parameters (<i>n</i> = 243)	Means	SD	Range	% Normal [†]	WHO normal value [†]	Percentiles		
						25th	50th	75th
Volume (ml)	2.36	1.34	0.2–8.70	56.4	≥2.0	1.3	2.2	3.0
Concentration (×10 ⁶ /ml)	44.7*	2.8*	1.6–433	79.8	≥20.0	23.0	45	105
Motility (%)	54.8	15.6	5–90	69.5	≥50	46	57	65
Viability (%)	73.6	13.5	24–98	53.5	≥75	65	76	84
Normal morphology (%)	20.0	10.6	2–53	21.0	≥30	12	19	28

*Refers to geometric means and geometric SD.

[†]Based on WHO criteria (1992).

S.-E.Chia, S.K.Tay and S.T.Lim

2.4 El cigarrillo:

El cigarrillo está compuesto por innumerables compuestos, formados en su mayoría por hidratos de carbono y proteínas. También está constituida por polifenoles, fitosteroles, ácidos carboxílicos, hidrocarburos aromáticos, aldehídos, cetonas, aminas, pesticidas, compuestos metálicos y, en gran cantidad alcaloides, siendo el compuesto predominante la nicotina.

La nicotina está presente en los cigarrillos en cantidades que varían desde 0,8 - 1,8–mg/cigarrillo, dependiente del tipo y marca de los mismos. Este alcaloide es extremadamente tóxico, capaz de absorberse en gran porcentaje por el tracto respiratorio, mucosa bucal y piel (Gandini y cols. 1997).

Además de estos compuestos constituyentes del tabaco, cabe destacar la gran importancia de los productos derivados de su metabolismo, entre los que destaca la cotinina, cuya vida media puede alcanzar las 20 horas en el organismo (hasta 10 veces más que la nicotina) y su concentración no varía con otros factores como la dieta. Estos compuestos tóxicos han sido detectados en el plasma seminal en relación al consumo de cigarrillos (Vine y cols. 1993, Pacifici y cols. 1993, Vine. 1996, Zenzes y cols. 1999), para lo cual deben haber atravesado la barrera hemato-testicular, influenciando directa o indirectamente la calidad seminal. Es por esta causa por la que Vine y cols. recomiendan estudiar dicha relación según la cantidad de cotinina detectada y no según el número de cigarrillos consumidos a lo largo del día.

2.5 El alcohol:

Como ya hemos comentado anteriormente, el consumo de alcohol está íntimamente asociado al hábito tabáquico, por lo cual es imprescindible tener en cuenta su posible efecto sobre la calidad seminal y la fertilidad masculina, estudiándolos de forma conjunta y no de forma aislada. Una ingesta crónica de alcohol está relacionado con un decremento en la concentración espermática y un aumento de las formas anormales de los espermatozoides (Kucheria y cols. 1985).

2.6 Sistema antioxidante:

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), también conocidos como radicales libres (RL) son agentes oxidantes altamente reactivos. Estas moléculas pueden producirse constantemente en el organismo, bien de forma normal o como consecuencia a estímulos externos tales como las radiaciones ionizantes, exceso de rayos ultravioletas o contaminación ambiental, donde cabe destacar el humo del cigarrillo entre otros. Éstos son capaces de originar cambios estructurales en otras moléculas del organismo, produciendo reacciones en cadena que continúan hasta que son eliminados. Algunos de estos RL son: el anión superóxido ($O^{\cdot-}$) o el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) entre otros.

El humo del cigarrillo induce OS sistémico, lo cual produce una disminución de vitaminas antioxidantes del plasma seminal y la inducción del daño al ADN espermático.

2.7 Daño oxidativo del ADN:

A pesar de existir numerosos artículos que relacionan el tabaco y la infertilidad masculina, los mecanismos moleculares por los que se produce no son completamente conocidos. Algunos autores postulan la idea de que el humo de tabaco induce la producción de OS por una parte, aumentando los niveles de antioxidantes originados por la propia acción de fumar y, por la otra parte, al reducir el nivel de antioxidantes del plasma seminal, lo cual produce mutaciones en el propio ADN espermático.

III. OBJETIVOS

La finalidad de esta revisión bibliográfica es conocer los patrones básicos necesarios para determinar la infertilidad en sujetos varones, así como valorar la posibilidad de que diversos hábitos tóxicos, tales como el alcoholismo o consumo de tabaco, puedan intervenir en dicho proceso de infertilidad masculina.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La metodología ha consistido en la búsqueda bibliográfica de artículos relacionados con la “Infertilidad masculina” y su relación con “hábitos tóxicos” tales como el “consumo de tabaco y el alcoholismo”, para analizar las posibles controversias sobre el efecto que estos hábitos pueden desarrollar sobre la calidad seminal y, consecuentemente sobre la capacidad reproductiva del sujeto varón sano.

Además se han revisado los diferentes criterios a la hora de determinar la infertilidad masculina según diversos autores y sociedades.

Las palabras clave utilizadas fueron:

- “Infertilidad masculina”.
- “Calidad seminal”.
- “Hábitos tóxicos”.
- “Tabaco”.
- “Alcohol”.

Los límites establecidos:

- Estudios en humanos.
- Estudios en inglés.
- Gran tamaño muestral.
- Meta-análisis y revisiones sistemáticas.

Además se han revisado recomendaciones de distintas asociaciones, tales como el manual de laboratorio para la determinación de la calidad seminal de la Organización Mundial de la Salud.

V. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

A continuación se procede a analizar los resultados de diferentes estudios:

5.1. Ingesta de alcohol y tabaco en sujetos infértiles.

La tabla 1, muestra que tan solo un 19,7% de los sujetos varones infértiles ingiere alcohol o fuma, lo cual no parece indicar ningún tipo de asociación entre la ingesta de alcohol o tabaco y la infertilidad masculina, dado que el mayor porcentaje de sujetos infértiles no refiere dichos hábitos tóxicos. A pesar de ello, consideramos que dicha falta de relación no es determinante, ya que no se tiene en cuenta que los sujetos de estudio pertenecen a una clínica de infertilidad, según lo cual pueden haber reducido su consumo y puede producirse la existencia de un sesgo a la hora de seleccionar la muestra de estudio y la toma de datos para el mismo.

TABLA 1

Alcohol consumption or cigarette smoking in patients attending an infertility clinic between 1990 and 1999 in Córdoba, Argentina.

Toxic habit	Alcohol		
	NA	A1	A2
Cigarette	n (%)	n (%)	n (%)
NS	3,194 (80.3)	179 (4.5)	57 (1.4)
S1	288 (7.2)	97 (2.4)	37 (0.9)
S2	84 (2.1)	25 (0.6)	15 (0.4)

Note: Percentages were calculated from the total number of evaluated patients (3,976). NS = nonsmoker; S1 = up to 20 cigarettes/day; S2 = more than 20 cigarettes/day; NA = no alcohol consumption; A1 = up to 500 mL of wine (~52 g of ethanol) or equivalent/day; A2 = more than 500 mL of wine or equivalent/day; n = number of patients.

Martini. Alcohol, cigarette, and seminal quality. Fertil Steril 2004.

La tabla 2 refiere una gran asociación estadísticamente significativa ($P=0.0021$) entre el consumo de tabaco y consumo de alcohol, ya que de 655 fumadores, 599 consumen alcohol, lo que equivale a más de un 91%.

TABLA 2

Characteristics of the study sample.

Characteristic	No. of smokers (n = 655)	No. of nonsmokers (n = 1,131)	<i>P</i> value ^a
Moderate alcohol consumption			
Yes	599	980	.0021
No	56	151	
Cryptorchidism			
Responded	270	480	
Yes	37	79	.3447
No	233	401	
Operation for hernia			
Responded	256	445	
Yes	56	78	.1637
No	200	367	
Use of drugs or medicines			
Responded	317	559	
Yes	87	154	1.0
No	230	405	
Mumps			
Responded	384	653	
Yes	266	467	.4800
No	118	186	
Testicular injury			
Responded	261	461	
Yes	23	43	.8934
No	238	418	
Orchitis			
Responded	229	405	
Yes	19	27	.5240
No	210	378	
Varicocele			
Responded	121	258	
Yes	5	26	.0685
No	116	232	

^a Fisher exact test.

Künzle. Cigarette smoking reduces semen quality. Fertil Steril 2003.

Tal y como indica la tabla 4, Vine y cols. observaron que, en sujetos fumadores, el consumo de cigarrillos al día, los niveles de cotinina, y la ingesta de cafeína y alcohol era mayor respecto a los no fumadores. Ello indica que dichos factores están íntimamente relacionados con el hecho de ser fumador o no, y que podrían intervenir como sesgo en la relación a estudiar con la infertilidad, por lo que es recomendable tenerlos en cuenta a la hora de realizar los estudios.

5.2. Parámetros seminales, alcohol y tabaco.

Según la tabla 3, al comparar los parámetros seminales (concentración espermática, volumen de eyaculado, viabilidad y morfología normal) de fumadores frente a no fumadores, así como de pacientes con fiebre frente a aquellos sin ella, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, al analizar la diferencia entre bebedores y no bebedores, se puede apreciar que, de forma significativa ($p < 0,024$), los primeros tienen un porcentaje de morfología normal inferior (18,2%) a los segundos (21,3%). No obstante, aun cuando estos parámetros han resultado estadísticamente significativos, dejaron de serlo una vez ajustados para la edad y consumo de tabaco en los sujetos, por lo que consideramos que dicha diferencia no debería indicar una relevancia clínica del efecto del tabaco o del alcohol.

Este sesgo es muy común entre los encontrados en los artículos revisados ya que, como se ha mencionado anteriormente, muchos de los sujetos fumadores también realizan consumo de bebidas alcohólicas, lo cual no se suele tener en cuenta.

TABLA 3

Semen parameters	Factor	Sample size	Mean	SD	P-values
Volume (ml)	Smoking	91	1.9	1.0	0.0000 [#]
	Non-smoking	152	2.6	1.4	
Concentration ($\times 10^6$ /ml)	Smoking	91	40.7*	3.1*	ns
	Non-smoking	152	47.3*	2.6*	
Motility (%)	Smoking	91	54.2	16.0	ns
	Non-smoking	152	55.1	14.9	
Viability (%)	Smoking	91	73.6	14.0	ns
	Non-smoking	152	73.6	13.3	
Normal morphology (%)	Smoking	91	18.7	9.5	ns
	Non-smoking	152	20.9	11.1	
Volume (ml)	Drinking	97	2.1	1.1	0.045 [†]
	Non-drinking	146	2.5	1.5	
Concentration ($\times 10^6$ /ml)	Drinking	97	47.8*	2.8*	ns
	Non-drinking	146	42.8*	2.8*	
Motility (%)	Drinking	97	54.2	16.8	ns
	Non-drinking	146	55.1	14.8	
Viability (%)	Drinking	97	72.5	13.1	ns
	Non-drinking	146	74.3	13.8	
Normal morphology (%)	Drinking	97	18.2	10.0	0.024 [†]
	Non-drinking	146	21.3	10.8	
Volume (ml)	Fever	62	2.3	1.4	ns
	No fever	176	2.4	1.3	
Concentration ($\times 10^6$ /ml)	Fever	62	43.3*	2.8*	ns
	No fever	176	44.9*	2.8*	
Motility (%)	Fever	62	57.1	13.7	ns
	No fever	176	54.1	16.2	
Viability (%)	Fever	62	74.0	12.1	ns
	No fever	176	73.6	13.9	
Normal morphology (%)	Fever	62	18.6	11.1	ns
	No fever	176	20.6	10.4	

Geometric means and SD; [#] $P < 0.01$ after adjusting drinking habits.

[†] $P > 0.05$ after adjusting for smoking habits.

ns = not significant.

La tabla 4 muestra variaciones estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores, en cuanto a densidad de esperma, total de espermatozoides, total de espermatozoides libres y concentración de citrato, de tal modo que éstas se ven reducidas en el grupo de sujetos fumadores, lo cual es un claro indicador del efecto

perjudicial producido por el consumo de tabaco sobre la calidad seminal y, por consecuente, de la capacidad reproductiva del sujeto varón.

TABLA 4

Sperm and semen quality variables, by smoking status.

Characteristic	Smokers	Nonsmokers	P value
No. of participants	655	1,131	
Age (y)	32.3 ± 5.5	33.2 ± 5.6	.0010 ^b
Sperm density (× 10 ⁶ cells/mL)			
Mean (±SD)	67.7 ± 65.9	79.9 ± 75.0	.0004 ^c
Range	0.1–385	0.03–601	
Sample volume (mL)	3.6 ± 1.7	3.7 ± 1.7	.2311 ^b
Total sperm count (× 10 ⁶ cells)	229.4 ± 251.5	278.1 ± 264.2	.0001 ^b
Progressive motility (%)	37.1 ± 18.6	38.7 ± 17.7	.0710 ^b
Total motile sperm ^a (× 10 ⁶ cells)	105.6 ± 132.7	126.6 ± 136.8	.0016 ^b
Morphology (% normal forms)	21.2 ± 14.6	23.7 ± 15.5	.0007 ^c
Vitality (%) by eosin exclusion	43.3 ± 19.8	44.1 ± 19.9	.4122 ^b
pH	7.5 ± 0.3	7.4 ± 0.2	.0001 ^c
Citrate concentration (μmol/L)	86.7 ± 57.3	111.7 ± 303.1	.0072 ^c
Fructose concentration (μmol/L)	52.2 ± 38.6	53.8 ± 40.5	.4132 ^b

Note: Values are means (±SD), unless otherwise indicated.

^a Calculated as total sperm count × progressive motility/100.

^b Student *t*-test.

^c Welch *t*-test (for different SDs).

Künzle. Cigarette smoking reduces semen quality. *Fertil Steril* 2003.

Tal y como se aprecia en la tabla 5, la mayor diferencia en los parámetros seminales se da al comparar el grupo de sujetos no fumadores con el grupo de fumadores, independientemente del grado de tabaquismo, ya que entre fumadores de bajas cantidades de tabaco y grandes fumadores, apenas se aprecian diferencias significativas.

TABLA 5

	Nonsmokers (n = 40)	Light smokers (n = 23)	Heavy smokers (n = 25)	P value†
Sperm density ($\times 10^6$ /mL)	93.9 \pm 70.2	73.5 \pm 55.3	71.6 \pm 59.7	0.30
Total count ($\times 10^6$)	276.2 \pm 246.2	165.4 \pm 126.0	189.7 \pm 157.5	0.07
Volume (mL)	3.1 \pm 1.8	2.5 \pm 1.0	2.9 \pm 1.3	0.28
Motile sperm concentration ($\times 10^6$ /mL)	47.8 \pm 32.9	37.7 \pm 33.8	38.5 \pm 35.0	0.41
Total motile sperm ($\times 10^6$)	135.3 \pm 109.8	83.4 \pm 73.3	100.1 \pm 84.5	0.09
Motile progression (% moving forward)	52.8 \pm 17.2	48.9 \pm 14.8	54.0 \pm 16.3	0.53
Percent dead	9.8 \pm 9.2	13.8 \pm 10.5	10.2 \pm 10.0	0.27
Percent abnormal	22.3 \pm 9.9	22.4 \pm 8.8	24.2 \pm 10.9	0.72

* Values are means \pm SD. Light smokers, 1 to 19 cigarettes per day; heavy smokers, ≥ 20 cigarettes per day.

† Analysis of variance.

838 Vine et al. *Cigarette smoking and semen quality*

Fertility and Sterility

Gracias al Meta- análisis (figura 1) realizado por Vine et al. podemos concluir diciendo que, la densidad espermática en sujetos fumadores se reduce entre un 13% y un 17% respecto a los no fumadores. La inconsistencia en los resultados que obtuvieron Stillman et al. que indicaban una reducción en la densidad espermática de un 22%, se deben a la elección de muestras demasiado pequeñas.

En sujetos varones normales, el consumo de tabaco parece reducir notablemente la densidad seminal (23,3% a 24,8%), mientras que en sujetos pertenecientes al grupo de clínica de fertilidad, parece no afectar significativamente (2,5% a 4,4%), si no que podría estar originado por otras causas de mayor importancia.

FIGURA 1

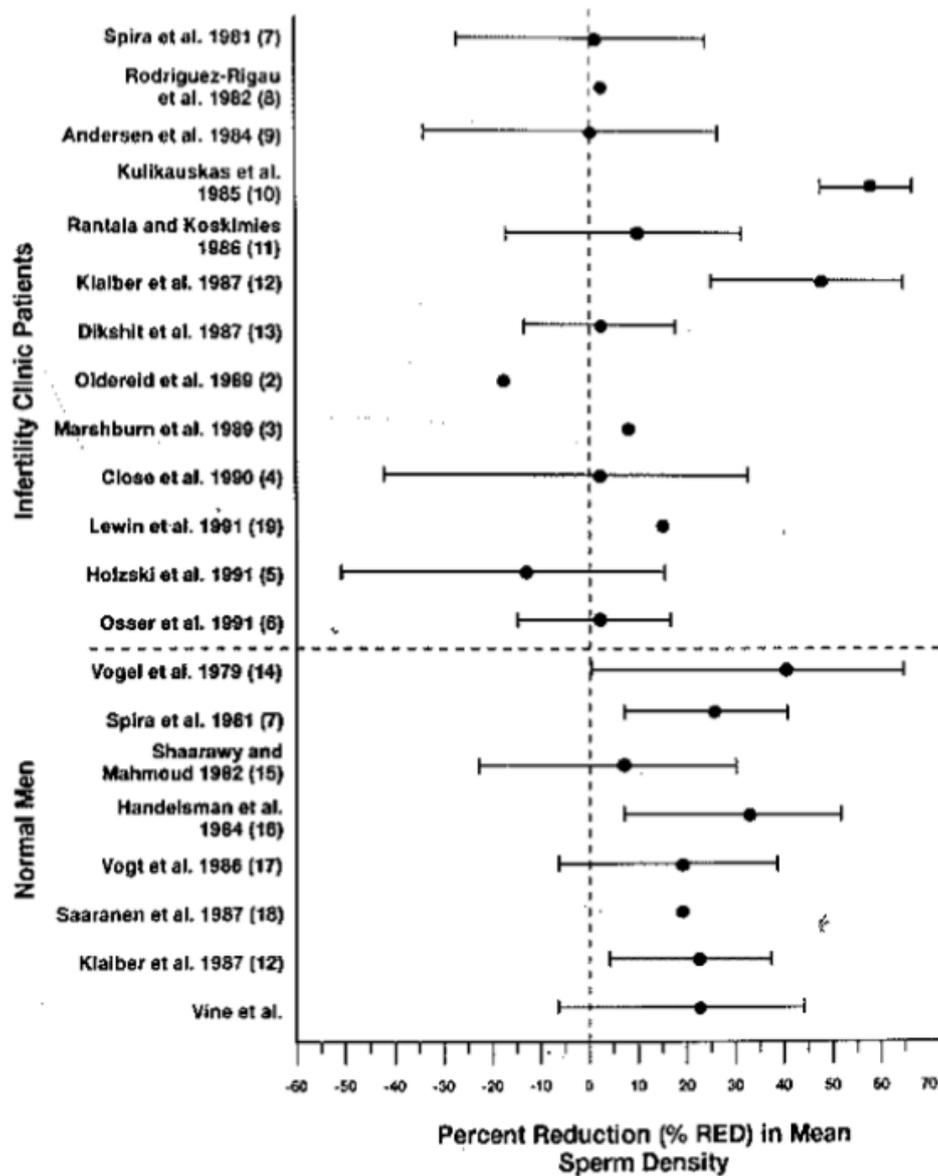


Figure 1 Percent reduction (%RED) in mean sperm density among smokers compared with nonsmokers for each study by population source (positive = decrease) and 95% CI (calculated for log percent reduction and then exponentiated to obtain 95% CI for percent reduction in cases where data were available to calculate the CI).

VI. DISCUSIÓN

De los resultados generados en esta revisión, podemos decir que:

El consumo de tabaco está relacionado de forma estadísticamente significativa con la reducción de la calidad seminal, refiriéndonos fundamentalmente a la motilidad, densidad seminal, viabilidad y aumento de las formas morfológicamente anormales (Kunzle y cols. 2003)

Dicha relación parece ser independiente del grado de tabaquismo (Vine y cols. 1996), apareciendo escasas diferencias entre aquellos que consumen baja cantidades de tabaco y aquellos considerados como grandes fumadores.

Cabe destacar la existencia de numerosos sesgos, tales como puede ser la estrecha relación entre el tabaquismo y otros hábitos tóxicos como el consumo de alcohol, o la realización de estudios en muestras de pacientes pertenecientes a clínicas de infertilidad (Martini y cols. 2004), cuyo caso no parece tener relación con el consumo de tabaco, sino con otras causas externas, o muestras demasiado pequeñas.

VII. CONCLUSIONES

El consumo de tabaco es uno de los principales hábitos tóxicos de nuestra sociedad, cuya posible relación con la infertilidad suscita gran interés a lo largo de las últimas décadas, generando grandes controversias al respecto.

El consumo de cigarrillos va acompañando a un estilo de vida que influye en la disminución de la fertilidad.

Aspectos relacionados con el estilo de vida de las personas, además del tabaquismo, la ingestión de compuestos químicos como colorantes y conservantes y la contaminación ambiental contribuyen a esta disminución en la producción de espermatozoides.

Existen grandes controversias sobre si el consumo de tabaco puede estar relacionado con la infertilidad en el sujeto varón sano.

Es necesaria la realización de nuevos estudios, mejorando las condiciones estadísticas de los anteriores, poniendo el foco en el tabaco.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Páginas de información y libros/artículos.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003627.htm>

<http://www.institutobernabeu.com/foro/2012/09/07/calidad-seminal-segun-la-organizacion-mundial-de-la-salud-oms/>

Chia, S.E., Tay, S.K. and Lim, S.T. (1998) What constitutes a normal seminal analysis? Semen parameters of 243 fertile men. *Hum. Reprod.*, 13, 3394-3398.

Kucheria K, Saxena R, Mohan D. Semen analysis in alcohol dependence syndrome. *Andrología* 1985; 17: 558-63.

Kunzle, R, Mueller, M.D., Hanggi, W., Birkhauser, M.H., Drescher, H. and Bersinger, N.A. (2003) Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil. Steril*, 79, 287-291.

Martini, A.C., Molina, R.I., Estofan, D., Senestrari, D., Fiol de Cuneo, M. and Ruiz, R.D. (2004) Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *Fertil. Steril.*, 82, 374-377.

Rodriguez M, Gil-Salom M, Castillon G and Remohí J. (20005) Diagnóstico y conducta a seguir en el varón. En: *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. McGraw-Hill. Interamericana. Primera parte, cap 6:67

Rubes J, Lowe X, Moore D, Perreault S, Slott V, Evenson D, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998; 70: 715-23

Shi, Q. Ko, E., Barclay, L. Hoang, T., Rademaker, A. and Martin, R. (2001) Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol. Reprod. Dev.*, 59, 417-421.

Vine, M.F. (1994) Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, Vol 61, No 1

Vine, M.F. (1996) Cigarette smoking and semen quality. *Fertility and Sterility*, Vol. 65, No 4

Vine, M.F. (1996) Smoking and male reproduction: a review. *Int. J. Androl.*, 19, 323-337.

World Health Organization (2010) WHO Laboratory manual for the examination of human semen.