

Ciencia e Investigación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



TABACO Y AMBIENTES LIBRES DE HUMO

■ Flavia Vidal

TABACO Y AFECCIONES EN SALUD REPRODUCTIVA

■ Ricardo Antonio Fernández

CONSUMO DE ALCOHOL DURANTE LA ADOLESCENCIA Y EL DESARROLLO TEMPRANO, CAUSAS Y CONSECUENCIAS

■ Ricardo Marcos Pautassi

CONSUMO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LOS CÁNCERES DE MAMA Y PRÓSTATA. UN ASPECTO MENOS CONOCIDO DE LA TOXICIDAD DEL ETANOL

■ María Eugenia Maciel y Gerardo Daniel Castro

ALCOHOL Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA

■ Leandro Néstor Quintans y Gerardo Daniel Castro

COMPROMISO

con el bienestar de todos

HACEMOS
ENERGÍA
NUCLEAR



NUCLEOELÉCTRICA ARGENTINA S.A.

ATUCHA I / ATUCHA II / EMBALSE

Despejá tus dudas sobre la energía nuclear en: www.na-sa.com.ar



Ministerio de
Planificación Federal,
Inversión Pública y Servicios
Presidencia de la Nación

TOMO 63 N°4
2013

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. Nidia Basso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

**CIENCIA E
INVESTIGACIÓN**

Primera Revista Argentina
de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de
La Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos
series, Ciencia e Investigación
y Ciencia e Investigación Reseñas.

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54) (11) 4811-2998
Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual
N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o
anunciantes, en los artículos o
en los avisos publicados es de
exclusiva responsabilidad de los
mismos.

Ciencia e Investigación se
edita on line en la página web
de la Asociación Argentina
para el Progreso de las
Ciencias (AAPC)
www.aargentinapciencias.org

Nuestra portada: *Mucha
gente talentosa murió por
el vicio del alcohol o del
tabaco. ¡Cuánto más podrían
haber dado al mundo!*
*Humphrey Bogart (actor
estadounidense, 1899-1957)*
*Spencer Tracy (actor
estadounidense, 1900-1967)*
*Sandro (cantaautor
argentino, 1945-2010)*
*Spinetta (compositor
argentino, 1950-2012)*
*Richard Burton (actor
británico, 1925-1984).*



SUMARIO

EDITORIAL

Alcohol y tabaco: Una relación conflictiva con dos
compañeros de ruta atractivos e indeseables por igual
Gerardo Daniel Castro 3

ARTÍCULOS

Tabaco y ambientes libres de humo
Flavia Vidal 5

Tabaco y afecciones en salud reproductiva
Ricardo Antonio Fernández 15

Consumo de alcohol durante la adolescencia y el desarrollo
temprano, causas y consecuencias
Ricardo Marcos Pautassi 25

Alcohol y toxicidad reproductiva
Leandro Néstor Quintans y Gerardo Daniel Castro 39

Consumo de alcohol y su relación con los cánceres de
mama y próstata. Un aspecto menos conocido de la
toxicidad del etanol
María Eugenia Maciel y Gerardo Daniel Castro 49

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 67

*... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre
los trabajadores científicos que cultivan disciplinas
diversas y órgano de expresión de todos aquellos que
sientan la inquietud del progreso científico y de su
aplicación para el bien.*

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa

Vicepresidente
Dr. Eduardo H. Charreau

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dr. Marcelo Vernengo

Protesorero
Dra. Lidia Herrera

Presidente Anterior
Dra. Nidia Basso

Presidente Honorario
Dr. Horacio H. Camacho

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dr. Máximo Barón
Dr. Gerardo D. Castro
Dra. Alicia Fernández Cirelli
Ing. Arturo J. Martínez
Dr. Alberto Pochettino
Dr. Carlos Alberto Rinaldi
Dr. Alberto C. Taquini (h)
Dr. Juan R. de Xammar Oro

Miembros Institucionales
Sociedad Argentina de Cardiología
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica
Sociedad Argentina de Investigación Clínica
Unión Matemática Argentina

Miembros Fundadores
Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC
Avenida Alvear 1711 – 4º Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

ALCOHOL Y TABACO: UNA RELACIÓN CONFLICTIVA CON DOS COMPAÑEROS DE RUTA ATRACTIVOS E INDESEABLES POR IGUAL

Gerardo Daniel Castro ■

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF, MINDEF-CONICET). CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397, B1603ALO Villa Martelli, Argentina
Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental, Universidad Nacional de General San Martín. 25 de Mayo y Francia, B1650HMP San Martín, Argentina
E-mail: gcastro@unsam.edu.ar

¿Qué es lo que lleva al hombre a la búsqueda continua de la satisfacción, del placer? No es una pregunta con respuesta sencilla, al menos para un químico. Sin embargo, podría afirmarse que desde siempre en su existencia, la humanidad ha asociado a las sustancias químicas con la solución a esa búsqueda, como si algunas moléculas pudieran resultar antídotos para la ansiedad, la tristeza, la timidez, la angustia, el vacío existencial.

Alcohol y tabaco son dos de esos remedios mágicos, los más populares y deben ser efectivos ya que su permanencia en las culturas y civilizaciones se puede contar por siglos y siglos.

El uso de las bebidas alcohólicas como parte de la dieta se conoce casi desde antes que la misma escritura. Los estudios antropológicos han revelado que las bebidas alcohólicas fermentadas, como el vino y la cerveza, se consumían en los pueblos de Oriente Medio desde hace al menos cinco mil años. Estas bebidas con alcohol, por su naturaleza y sus efectos, se vincularon pronto con lo divino y con los rituales religiosos. Más tarde el hombre aprendió y perfeccionó otros métodos para preparar bebidas con mayor contenido de etanol, con sabores deliciosos, hasta espumantes. A pesar que algunos efectos perjudiciales del beber son muy obvios e inmediatos, el análisis riesgo-beneficio se ha visto complicado por el hecho que también se han descrito propiedades benéficas para algunos componentes de las bebidas alcohólicas e incluso del mismo alcohol.

El tabaco probablemente no es tan antiguo como el alcohol pero no es menos universal. Cuando Cristóbal Colón y sus hombres llegaban a las costas cubanas observaron que los indígenas expulsaban humo por la boca,

un humo que procedía de unos cilindros con hojas secas: el tabaco. Su consumo se asociaba con fines mágicos, religiosos y medicinales. A su regreso, los conquistadores llevaron también el tabaco junto a otros productos y cómo no, el hábito de su consumo. Mucho después, la invención de la máquina para fabricar cigarrillos en tiempos de la Revolución Industrial marcó el comienzo de la difusión masiva del hábito de fumar.

Lamentablemente esa búsqueda del placer a través del alcohol o el cigarrillo viene asociada con problemas serios para la salud, con enfermedades que no son menores y que contribuyen de manera relevante a las causas principales de morbilidad y mortalidad del mundo moderno: las patologías cardiovasculares y el cáncer.

No es fácil la solución aunque lo parezca. La prohibición del consumo o su control estricto han llevado siempre al fracaso o a otros problemas sociales e incluso al delito. Es que años de inteligente publicidad han asociado en nuestro cerebro estos hábitos con el placer, el glamour, la buena vida... ¡y hasta con el deporte! Las celebridades que ilustran la portada murieron por (culpa de) la causa.

Solamente una cosa parece funcionar para combatir estos hábitos tan perjudiciales para la salud y es la educación, a todo nivel.

Con este espíritu es que en Ciencia e Investigación decidimos destinar un número a presentar algunos de los problemas sanitarios derivados de los hábitos de consumir bebidas alcohólicas y de fumar, eligiendo justamente aquellos que podrían no ser tan obvios al lector. La salud reproductiva, la salud infantil, la vinculación con algunos cánceres de alta tasa de incidencia o la afectación de la conducta no constituyen ciertamente los ejemplos clásicos en su imagen sobre la toxicología del alcohol o del tabaco. Por otra parte, tratándose de patologías que requieren un tiempo considerable para su desarrollo, no es casualidad que todos estos problemas tengan su impacto mayor en la juventud. La comprensión de los mecanismos subyacentes en esas enfermedades permite proveer las bases racionales para desalentar estos hábitos adictivos y perjudiciales.

Es en la medida que las personas se convencen de la evidencia científica que muestra un problema, que pueden tomar la decisión de afrontarlo y cambiar.

TABACO Y AMBIENTES LIBRES DE HUMO

Palabras clave: tabaco; humo de tabaco ambiental; fumado pasivo, cigarrillo.
Key words: tobacco; environmental tobacco smoke; second hand smoking; cigarette.

Hoy se cuenta con evidencia científica suficiente e inequívoca que el consumo de tabaco y la exposición al humo que genera son nocivos para la salud, que constituyen un factor de riesgo para múltiples enfermedades y que cada año causan millones de muertes en todo el mundo. Una proporción importante ocurre en América Latina, cifra que podría aumentar si no se realizan acciones o implementan políticas adecuadas para contrarrestar esta problemática.

El consumo de tabaco produce ganancias para algunos sectores (industria, estado) pero es sumamente costoso para la sociedad en su conjunto tanto en términos económicos como sanitarios. Este costo incluye los gastos de atención médica directa, gastos en medicamentos, hospitalización y, cuidados domiciliarios, estudios solicitados, etc.

El consumo de tabaco en Argentina es alarmante y, si bien se ha notado un descenso de las últimas estadísticas, actualmente fuma el 34% de la población adulta, el 23% de los adolescentes de 12 a 14 años y el 40% de los 15 a 18 años, con un predominio femenino en las edades tempranas. Cuanto más joven se comienza a fumar, más riesgo se corre de adquirir la adicción y menos probabilidades se tendrán de dejar el tabaco.

Existe un claro consenso científico basado en la evidencia acumulada durante décadas acerca de los efectos nocivos para la salud de la exposición al humo del tabaco ajeno, así como también se sabe que a mayor exposición (que puede ocurrir por concentraciones mayores o por un tiempo prolongado en un espacio donde hay o donde hubo humo de tabaco), se corre mayor riesgo de sufrir un daño. La evidencia científica ha establecido que los ambientes cerrados totalmente libres de humo de tabaco son una de las herramientas más eficaces para controlar la epidemia del tabaquismo y proteger a todas las personas de los efectos de la exposición al humo de tabaco ajeno.

Today sufficient and unequivocal scientific evidence is available about harmful effects on health provoked by the consumption of tobacco and the exposure to smoke, which are risk factors for many diseases each year and cause millions of deaths worldwide. A significant proportion takes place in Latin America, a figure that could increase if no action or appropriate policies are taken to counter this problem.

Tobacco consumption produces a benefit for some sectors (industry, state) but it is extremely costly to society as a whole both economically and in health of people. This cost includes direct medical care costs, drug costs, hospitalization and home care, requested studies, etc.

Consumption in Argentina is alarming and, while there has been a decline in the latest statistics, currently smoke 34% of the adult population, 23% of adolescents aged 12-14 years and 40% of the 15 to 18 years, with a predominance of women in the early ages. The younger you start smoking, the greater the risk of acquiring addiction and less likely to be taken to leave the habit.

There is a clear scientific consensus based on evidence accumulated over decades about the adverse health effects of exposure to snuff smoke outside and also knows that the more exposure (which may occur for higher concentrations or for a prolonged time in a space where there is or was smoke) are at greater health risk. Scientific evidence has established that a fully smoke-free indoor environment is one of the most effective tools to control the tobacco epidemic and protect all people from the effects of exposure to snuff smoke outside.

■ INTRODUCCIÓN

Durante la segunda mitad del siglo veinte y en lo que va del actual el tabaquismo ha aumentado en forma considerable y creciente, en especial en los países en vías de desarrollo, alcanzando un grado de severidad que lo distingue como la

principal causa evitable de enfermedad y muerte en el mundo y convirtiéndose en uno de los problemas mas importantes a nivel sanitario.

Hoy se cuenta con suficiente evidencia científica inequívoca que el consumo de tabaco y la exposición al humo que genera son nocivos

para la salud, que constituyen un factor de riesgo para múltiples enfermedades y que cada año causan 5,4 millones de muertes en todo el mundo. De éstas, alrededor de un millón ocurren en América cifra que podría llegar a ocho millones en 2030 si no se realizan acciones o implementan políticas adecua-

■ Flavia Vidal

Sección Toxicología y Comisión Directiva del Programa Control de Tabaco Hospital Italiano - GRANTAHÍ

Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190, C1199ABD Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

E-mail: flavia.vidal@hospitalitaliano.org.ar

das para contrarrestar esta problemática. En el siglo XX el tabaquismo mató a 100 millones de personas en el mundo y en el siglo XXI esta cifra podría ascender a 1000 millones (Alderete, 2013).

Pero no es solamente el número de defunciones lo que hace que este problema sea una prioridad para la salud pública. El tabaquismo acarrea también consecuencias económicas y sociales. Económicas porque la demanda que genera el consumo de tabaco utiliza tierras y recursos para su explotación que podrían emplearse para otros cultivos más necesarios y útiles, como también la mejor utilización de los recursos en el tratamiento de enfermedades prevenibles, porque genera trabajo infantil y la utilización de químicos a los cuales estos niños están obligados a exponerse. El consumo de tabaco produce ganancias para algunos sectores, pero es sumamente costoso para la sociedad en su conjunto tanto en términos económicos como sanitarios. Estudios realizados han demostrado que el costo económico del tabaquismo es mucho mayor para la sociedad que las ganancias generadas por la industria tabacalera. Este costo incluye los gastos de atención médica directa, gastos en medicamentos, hospitalización y cuidados domiciliarios, estudios solicitados, etc. Recientemente un trabajo de investigación colaborativo realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) estimó las probabilidades que tienen las personas de enfermar o morir. Estudió y evaluó los costos directos relacionados con la atención médica de las principales enfermedades causadas por consumo de tabaco. Estas enfermedades son patologías cardíacas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer de pulmón y el accidente cerebrovascular, representando la sumatoria de éstas el 70% de todas

las defunciones atribuibles al tabaquismo. Mueren en Argentina 111 personas por día (40.591 por año), lo que indica que el 13,6% de todas las muertes que se producen en el país pueden atribuirse al tabaquismo. Se gastan 21.000 millones de pesos anuales por gastos directos en el tratamiento de estas enfermedades, lo que constituye el 1% del PBI. Sin contar los costos de pérdidas económicas por discapacidad y la pérdida de productividad laboral (Pichon-Riviere y cols., 2013).

El consumo de tabaco en Argentina es alarmante, si bien se ha notado un descenso de las últimas estadísticas, actualmente fuma el 34% de la población adulta, el 23% de los adolescentes de 12 a 14 años y el 40% de los 15 a 18 años, con un predominio femenino en las edades tempranas (Alderete, 2013). Cuanto más jóvenes son los niños que fuman por primera vez, más riesgo correrán de pasar a ser fumadores habituales y menos probabilidades tendrán de dejar el tabaco. La prevalencia de consumo en profesionales de la salud en Argentina es similar a la de la población general (Grupo FUMAr, 2005). Esto demuestra la falta de capacitación en la universidad acerca de esta adicción y la ausencia de esta temática en las currículas, donde solo el 1,7% de los estudiantes de medicina conoce como realizar una intervención breve y sólo un tercio de los médicos ha recibido entrenamiento para tratar a los pacientes que quieren dejar de fumar. Es ésta una gran deuda en la formación de los estudiantes.

¿Qué consecuencias en la salud nos trae el tabaco?

1.- Enfermedades oncológicas

Nueve de cada diez casos de cáncer de pulmón están relacionados con el hábito de fumar. Las perso-

nas no fumadoras que conviven con un fumador incrementan un 21% el riesgo de tener un cáncer de pulmón y si la persona estuvo expuesta en su hogar debido a tener un padre o madre fumadora, aumenta el riesgo a 63% (Alderete, 2013).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en no fumadores la exposición al humo de segunda mano aumenta el riesgo de cáncer pulmonar en un 20% ó 30% (World Health Organization, 2007; World Health Organization-Framework Convention on Tobacco Control, 2007).

Otros cánceres asociados al fumar son los de boca, labio, lengua, laringe, vejiga, riñón, esófago, páncreas, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama y de útero.

El riesgo relativo de tener cáncer disminuye a partir del quinto año de dejar de fumar.

2.- Enfermedades cardiovasculares

El tabaquismo es la principal causa de infarto de miocardio (IAM), siendo otros efectos el angor, la muerte súbita, la enfermedad vascular periférica, el aneurisma de aorta y el accidente cerebrovascular. Las personas que fuman entre 6 y 10 cigarrillos tienen el doble de riesgo de tener un IAM, comparadas con los no fumadores (Alderete, 2013).

3.- Enfermedades respiratorias

El enfisema y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) están relacionadas con el consumo de tabaco, así como los cuadros de vías aéreas superiores y neumonías (Alderete, 2013).

¿Qué es el tabaquismo pasivo?

El tabaquismo pasivo es la expo-

sición al humo de tabaco de los no fumadores, también llamado "humo de tabaco ambiental" (HTA), "humo de segunda mano", "humo de tabaco ajeno" o "tabaquismo involuntario" y la exposición a este humo tiene efectos nocivos para la salud (Pan American Health Organization, 2007).

Todos los organismos científicos del mundo, incluyendo la OMS, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. y los informes publicados por el Cirujano General de los EE.UU. han llegado a la misma conclusión: el humo de segunda mano es una amenaza grave para la salud y es causa de muerte.

La situación en Argentina es alarmante en cuanto a la exposición de HTA o tabaquismo pasivo y la escasa concientización social e incluso del equipo de salud se ponen en evidencia ante una legislación vigente que prohíbe fumar en espacios cerrados públicos y en los hospitales aún se continúa fumando.

A los efectos en la salud ya muy bien conocidos del tabaquismo activo, hoy en día se agregan con una evidencia científica contundente los conocimientos que se tiene del daño producido por la exposición al humo del tabaco de este modo indirecto.

En Argentina el 40,4% de la población está expuesta al humo de tabaco ajeno, estimándose que esta exposición lleva a la muerte a 6.000 personas no fumadoras por año.

¿Qué es el humo ambiental de tabaco?

El humo ambiental del tabaco es una mezcla compleja de miles de productos químicos que provienen

del proceso de combustión del tabaco.

De las dos columnas de humo que genera el fumar, la corriente lateral que se origina en la punta del cigarrillo, pipa o cigarro, está compuesta por sustancias que presentan características físicas que hacen que puedan difundir mejor dentro del aire ambiental y llegar sin problemas al tracto respiratorio del fumador pasivo. Estas partículas tienen un tamaño pequeño, entre 0,01 y 0,1 micrón, mientras que su tamaño en la corriente principal es de 0,1 a 1,0 micrón. Por este motivo, el humo de la corriente lateral es más dañino, ya que llega mejor y más velozmente al aparato respiratorio (Cordero Rodríguez, 2006).

Los productos tóxicos y los carcinógenos se difunden rápidamente en las oficinas, los hoteles, los res-

taurantes y otros lugares de trabajo cerrados.

Una persona que permanece ocho horas expuesta al HTA en su lugar de trabajo en un área o espacio de 300 m² incorpora una importante y variada cantidad de productos tóxicos (Tabla I).

Durante la combustión del cigarrillo la nicotina, principal alcaloide del humo y determinante de la dependencia física, se destruye sólo en un 35%, mientras que otro 35% se incorpora al humo ambiental, un 22% se inhala a través de la corriente principal llegando a los pulmones y el restante 8% se retiene en la porción no consumida del cigarrillo (Vidal, 2013).

El humo ambiental del tabaco perdura en los espacios cerrados por más de 15 días y no basta con

Tabla I.			
Productos químicos presentes en el humo de tabaco ambiental.			
Producto químico	Cantidad (ug)	Producto químico	Cantidad (ug)
Monóxido de carbono	5606	Benzoapireno	18
Alquitrán	3128	Propionaldehído	17
Nicotina	678	Cresoles	15
Acetaldehído	207	Cianuro	14
Óxido nítrico	190	Estireno	13
Isopreno	151	Butiraldehído	12
Resorcinol	123	Acilonitrilo	11
Acetona	121	Crotonaldehído	10
Tolueno	66	Cadmio	9,7
Formaldehído	54	1-Aminonaftaleno	8,5
Fenol	44	Cromo	7,1
Acroleína	40	Plomo	6,0
Benceno	36	2-aminonaftaleno	5,2
Piridina	33	Níquel	4,2
1,3-Butadieno	25	3-aminobifenilo	2,4
Hidroquinona	24	4-aminobifenilo	1,4
Metiletilcetona	23	Quinolina	1,3
Catecol	22		

Adaptado de: Cordero Rodríguez (2006).

abrir ventanas o colocar sistemas de ventilación, ni tampoco “desodorizadores” o “generadores de cortinas de aire” para que los tóxicos desaparezcan.

La Sociedad Americana de Ingenieros en Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado (ASHRAE), organismo internacional que establece los estándares de calidad del aire en lugares cerrados, establece que no existe un nivel seguro de exposición al humo de segunda mano y que la ventilación y las demás tecnologías de filtración de aire no pueden eliminar los riesgos para la salud causados por la exposición al humo de segunda mano (Vidal, 2013).

¿Qué es un ambiente 100% libre de humo?

Un ambiente completamente libre de humo de tabaco puede lograrse cuando no se fuma en absoluto en su interior y no se admiten falsas soluciones como sectores para fumar, separaciones estructurales como cuartos o salones contiguos divididos o separados por puertas, sistemas de ventilación o aparatos purificadores de aire.

¡Los ambientes libres de humo son todos los espacios cerrados no contaminados con el humo de tabaco!

La comunidad científica internacional ha establecido que los ambientes cerrados totalmente libres de humo de tabaco son una de las herramientas más eficaces para controlar la epidemia del tabaquismo y proteger a todas las personas de los efectos de la exposición al humo de tabaco ajeno. Por este motivo, deben aplicarse a todos los espacios cerrados de acceso público y los lugares de trabajo.

¿Cuáles son los efectos sobre la salud del tabaquismo pasivo?

En el cuadro anterior figuran irritantes, mutágenos, productos tóxicos y sustancias que aumentan la presión arterial, promueven la aparición de tumores, afectan al sistema nervioso central, dañan los pulmones y causan disfunción renal (Tabla I).

Existe un claro consenso científico basado en la evidencia acumulada durante décadas acerca de los peligros y efectos nocivos para la salud de la exposición al humo del tabaco ajeno, así como también se sabe que a mayor exposición (que puede ocurrir por altas concentraciones y tiempo prolongado en un espacio donde hay o donde hubo humo de tabaco), se corre mayor riesgo de sufrir un daño.

La Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. (EPA) estima que la exposición al humo de segunda mano causa aproximadamente 3000 muertes por cáncer de pulmón por año en los no fumadores; esto se basa en que en el año 1990 en los Estados Unidos se reportaron 3.000 casos de cáncer pulmonar anuales en tabaquistas pasivos y además, en reportes australianos que estiman 3500 muertes anuales de no fumadores o ex-fumadores por exposición a humo de tabaco ambiental.

La exposición al humo de segunda mano también puede empeorar una enfermedad pulmonar existente tal como asma, EPOC o enfisema o provocar cuadros en las vías aéreas superiores e inferiores como rinitis, estornudos, sinusitis o neumonías y bronquitis.

Una revisión de la literatura en relación con el humo de segunda mano y la enfermedad cardíaca

evidenció que los no fumadores expuestos al humo de segunda mano en la vida diaria tienen un riesgo aumentado del 25 al 30% de enfermedades coronarias. Además, existe un vínculo causal entre el tabaquismo pasivo y los accidentes vasculares cerebrales en los no fumadores. Con exposiciones a bajas concentraciones de humo, se ha observado un riesgo de enfermedad del corazón o efectos inmediatos en la coagulación, formación de trombos y efectos a largo plazo en el desarrollo de arteriosclerosis (Barnoya y Glantz, 2005; Lightwood y Glantz, 2009).

Existe cada vez mayor evidencia entre la relación de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas no fumadoras y la exposición al humo de segunda mano (Luo y cols., 2011). También se encontraría aumentado el riesgo de cáncer de cuello de útero (Internacional Agency for Research on Cancer, 2009).

En las embarazadas, la exposición al HTA podría provocar bajo peso del recién nacido, muerte fetal o parto prematuro siendo una de las causas de muerte súbita del lactante.

¿Qué ocurre en los trabajadores expuestos?

La Organización Internacional del Trabajo (OIT) en su informe “Trabajo decente- Trabajo seguro” del año 2005 expresó que la exposición al HTA es la causa de muerte de uno de cada 7 trabajadores y afirmó también que la exposición al HTA es una de las principales causantes de decesos relacionados con el trabajo debido a las enfermedades cardiovasculares o circulatorias y a los accidentes evitables como los incendios producidos por el consumo de tabaco en los edificios donde se permite fumar (Organización Internacional del Trabajo, 2006).

La IARC ha dado a conocer que existe evidencia suficiente de que el humo del tabaco ambiental, cuando se es fumador involuntario en el lugar de trabajo, genera un riesgo de padecer cáncer de pulmón superior a un 40% en relación con las personas no expuestas (Internacional Agency for Research on Cancer, 2009).

La exposición al humo de tabaco ambiental produce también enfermedades de menor gravedad, pero no menos importantes, siendo motivo frecuente de consulta médica y ausencia laboral de trabajadores confinados a espacios donde se permite fumar. Entre ellas pueden mencionarse la irritación de la conjuntiva y de la mucosa de nariz, garganta y tracto respiratorio; estos cuadros ocasionan ardor de ojos con lagrimeo, congestión nasal, estornudos y ardor de garganta con tos irritativa.

Los efectos del humo de tabaco son acumulativos y a la exposición en el trabajo se le sumará la que se produce en el hogar y en los lugares de ocio y recreación (bares, restaurantes, discotecas, clubes, confiterías, etc.) (Semple y cols., 2007; Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, 2010). En el caso de los niños, también se suma el tiempo que transcurren en el colegio debido a que aún en muchos establecimientos los docentes continúan fumando.

Los empleados expuestos presentan un riesgo de cáncer de pulmón de 3/10.000 y los empleados de bares, pubs y discotecas, el peligro que tienen de padecer un infarto cerebral es de 1/1000 y de padecer un infarto de miocardio es de 1/100 a lo largo de la vida laboral; por lo que estos ambientes son muy perjudiciales para los trabajadores (Semple y cols., 2007).

¿Qué les pasa a los niños expuestos al HTA?

Los niños son particularmente vulnerables a los efectos del humo de segunda mano, ya que se encuentran el pleno desarrollo físico y poseen una mayor frecuencia respiratoria que los adultos, lo que hace que incorporen mayor cantidad de tóxicos.

Los niños expuestos se enferman el 50% más que aquellos que no están expuestos al humo del cigarrillo, aumentando de un 20 a un 40% el riesgo de padecer asma; de un 30 a un 70% el riesgo de presentar neumonías y bronquitis, de un 50 a un 70% el riesgo de padecer otitis media con un aumento de 3 a 4 veces las recidivas al año, y a esto, se le suma que los niños de padres fumadores visitan al pediatra siete veces más al año que los hijos de padres no fumadores (Vidal, 2013).

Si el padre fuma, las posibilidades de que el hijo fume son mayores. Más aún si ambos padres fuman, la predisposición se duplica.

Un estudio realizado por investigadores de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins en 40 hogares argentinos, como parte de un estudio mundial en 35 países, evidenció que los chicos con padres que fuman en los ambientes cerrados de los hogares, presentaban concentraciones altas de nicotina en el pelo, lo cual refleja que esta fue absorbida, transportada en sangre, metabolizada y eliminada por pelo en los niños expuestos (Navas-Ancien y cols., 2004).

Un niño que convive con padres fumadores, puede llegar a inhalar en un día la cantidad de nicotina de diez cigarrillos, comportándose como un fumador activo.

Un trabajo realizado en colegios argentinos en niños entre 9 y 10 años evidenció que los hijos de fumadores tenían niveles de cotinina, (un metabolito de la nicotina) en orina tan altos como los de fumadores activos y sólo el 45% de los niños presentó niveles de cotinina en orina correspondiente a personas no fumadoras y no expuestas (Lazcano-Ponce y cols., 2007; Verra y cols., 2004).

■ CONCLUSIONES

Por todo lo descrito, debemos tomar conciencia, y hacer tomar conciencia a la sociedad sobre el derecho a la salud que todo individuo posee, y también sobre la necesidad de una protección igualitaria, para que todas las personas puedan respirar aire puro y tengan la posibilidad de elegir no enfermarse por causa del HTA.

Para lograr esto, debemos generar espacios cerrados saludables, comenzando por nuestros hogares, amigos y luego, haciéndolo en nuestros lugares de trabajo, escuelas, centros de salud, establecimientos deportivos, salones sociales como bares, confiterías, restaurantes, centros comerciales y también en los medios de transporte (Fichtenberg y Glantz, 2002).

Por último, recordemos que “la salud es un derecho humano fundamental indispensable para el ejercicio de otros derechos humanos”.

Los ambientes libres de humo de tabaco no violan el derecho a fumar, sino que protegen el derecho de los no fumadores a respirar aire no contaminado sabiendo que no hay ningún nivel seguro de exposición al aire contaminado con humo de tabaco.

En 2011 Argentina sancionó la Ley Nacional N° 26.687 de Control de Tabaco, que establece la implementación de ambientes 100% libres de humo en todos los espacios cerrados de acceso público y lugares de trabajo. A pesar de este gran avance, casi el 32% de los trabajadores está expuesto al humo de tabaco ajeno, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009 (Ministerio de Salud de la Nación, 2009).

■ BIBLIOGRAFÍA

- Alderete M. (2013). Epidemiología del tabaquismo. En: Bakalar K, Ed., *Tratamiento del Tabaquismo. GRANTAH. Programa de Control de Tabaco del Hospital Italiano*. Buenos Aires: delhospital Ediciones.
- Barnoya J, Glantz SA. (2005). Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111: 2684-2698.
- Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo. (2010). Informe: Los sistemas de ventilación no protegen la salud de la población en los establecimientos de hostelería. Madrid, 7 pp.
- Disponible en: http://www.cnpt.es/doc_pdf/SISTEMAS_VENTILACION.pdf
- Cordero Rodríguez PJ. (2006). Composición del humo del tabaco. En: Carrión Valero F Ed., *Tabaquismo/Tabaquismo: Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana*, segunda edición. Valencia: Conselleria de Sanitat, pp. 35-44.
- Fichtenberg CM, Glantz SA. (2002). Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 325: 188-191.
- Grupo FUMAr. (2005). Estudio F.U.M.Ar (Fumar en Universitarios de Medicina en Argentina) Informe final. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000020cnt-paper-fumar-2004v4-CAEM_2005.pdf
- International Agency for Research on Cancer (2009). IARC Handbooks of Cancer Prevention. Tobacco control, Vol. 13: Evaluating the effectiveness of smoke-free policies. Lyon : IARC Press, 334 pp. Disponible en: www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook13/index.php
- Lazcano-Ponce E, Sánchez-Zamorano LM, Benowitz N, Barbosa-Sánchez L, Hernández-Ávila M. (2007). Elevada concentración de metabolitos de cotinina en hijos de padres fumadores. *Salud Pública Méx* 49: 213-223.
- Lightwood J, Glantz S. (2009). Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 120: 1373-1379.
- Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, Tindle HA, Tong E, Rohan TE. (2011). Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 342: d1016.
- Ministerio de Salud de la Nación (2009). Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2009. Módulo de Tabaco. Disponible en línea en: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/index.php/informacion-para-profesionales/tabaquismo-en-el-mundo-generalidades/situacion-en-nuestro-pais/consumo-en-embarazadas>
- Navas-Acien A, Peruga A, Breyse P, Zavaleta A, Blanco-Marquizo A, Pitarque R, Acuña M, Jiménez-Reyes K, Colombo VL, Gamarra G, Stillman FA, Samet J. (2004). Secondhand tobacco smoke in public places in Latin America, 2002-2003. *JAMA* 291: 2741-2745.
- Organización Internacional del Trabajo. (2006). Trabajo decente - Trabajo seguro - VIH/SIDA. Informe de la OIT para el Día Mundial de la Seguridad y la Salud en el Trabajo. Ginebra: Organización Internacional del Trabajo, 15 pp.
- Pan American Health Organization (2007). Exposure to Secondhand Tobacco Smoke in the Americas. A Human Rights Perspective. Washington DC: PAHO Press, 46 pp.
- Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Augustovski F, Caporale J, Caccavo F. (2013). Carga de enfermedad atribuible al tabaquismo en Argentina. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 47 pp.
- Semple S, Maccalman L, Naji AA, Dempsey S, Hilton S, Miller BG, Ayres JG. (2007). Bar workers' exposure to second-hand smoke: the effect of Scottish smoke-free legislation on occupational exposure. *Ann Occup Hyg* 51: 571-580.
- Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. (2009). The Tobacco Atlas (3rd ed.) Atlanta: American Cancer Society, 128 pp.

Verra F, Kaplan J, Solano A, Korinfeld S, Molina J, Tajer C. (2004). Impacto de una intervención para reducir el tabaquismo pasivo en niños expuestos. *Arch Bronconeumol* 40(Supl 4): PO49.

Vidal F. (2013). Ambientes 100% libres de humo de tabaco. En: Bakalar K, Ed., *Tratamiento del Tabaquismo*. GRANTAH. Programa de Control de Tabaco del Hospital Italiano. Buenos Aires: delhospital Ediciones.

World Health Organization – Framework Convention on Tobacco Control (2007). WHO FCTC Guidelines on the protection from exposure to secondhand smoke. Guidelines for implementation of Article 8 of the WHO FCTC. Disponible en: www.who.int/fctc/guidelines/article_8/en/index.html

World Health Organization (2007). Protection from exposure to second-hand tobacco smoke. Policy recommendations. Geneva: WHO, 50 pp.

■ GLOSARIO

Angor: La angina de pecho, también conocida como angor o angor pectoris, es un dolor, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal y ocasionado por un aporte insuficiente de sangre (y de oxígeno) a las células del músculo del corazón. El término proviene del griego ankhon, estrangular, y del latín pectus, pecho, por lo que bien se puede traducir como una sensación estrangulante en el pecho.

Con frecuencia se asocia la angina de pecho con un riesgo elevado de futuros episodios cardiovasculares fatales.

Cotina: La cotina (1-metil-3-(2-piridinil)-2-pirrolidiona) es un alcaloide hallado en el tabaco y también como metabolito de la nicotina. Se lo utiliza para medir la exposición al humo activo y, sobre todo, al pasivo. La cotina permanece bastante tiempo en el organismo; su vida media en el plasma es de alrededor de 20 horas. Es posible dosificarla también en la saliva, en la orina o en las heces, lo que permite hacer un examen sin extracción de sangre. La concentración media de la cotina en la orina de los fumadores expuestos al humo ambiental ha sido medida en 80 ng/ml. La concentración media en los fumadores activos es más o menos de 300 ng/ml.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Es un trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas, generalmente progresiva y no reversible. La limitación al flujo de aire respiratorio se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a la exposición a partículas o gases tóxicos. Generalmente es causada por el humo del tabaco y produce como síntoma principal una disminución de la capacidad respiratoria, que avanza lentamente con el paso de los años y ocasiona un deterioro considerable en la calidad de vida de las personas afectadas, seguido de una muerte prematura. Entre un 20% y un 25% de los fumadores desarrollan la enfermedad, pero se desconocen las causas de

predisposición al desarrollo, aunque puede que sea un componente multifactorial que incluya tanto elementos ambientales como susceptibilidad individual. La EPOC está fundamentalmente asociada al tabaquismo, sobre todo en países desarrollados. En algunas sociedades menos desarrolladas, debido a la exposición a humos tóxicos, también puede desarrollarse EPOC. También se da el caso de mujeres que cocinan con fuego de leña en espacios reducidos y mal ventilados.

Enfisema: Se define en términos anatomopatológicos por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con una destrucción de la pared alveolar, con o sin fibrosis manifiesta. El nombre viene del griego emphysema que significa “soplar el aire” o “insuflar”.

El consumo de cigarrillos es la causa más común del enfisema. Se piensa que en los pulmones existe un equilibrio entre la síntesis y la degradación de elastina, un componente de la pared de los alvéolos fundamental para mantener las propiedades elásticas del pulmón. Se cree que el humo del tabaco y otros contaminantes provocan la liberación de productos químicos (fundamentalmente oxidantes) que dañan las paredes de los alvéolos. El daño empeora con el paso del tiempo. Las personas que padecen esta enfermedad tienen alvéolos pulmonares que son capaces de llenarse con aire fresco, pero no pueden expulsarlo fácilmente, lo cual afecta el suministro de oxígeno al cuerpo.

El artículo 41 de la Constitución Nacional expresa:

Todos los habitantes gozan del derecho a un ambiente sano, equilibrado, apto para el desarrollo humano, y para que las actividades productivas satisfagan las necesidades presentes, sin comprometer las de las generaciones futuras.

Para ello, trabajamos en el Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental (3iA) en docencia, investigación y desarrollo tecnológico.

3iA  UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN 

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN E INGENIERÍA AMBIENTAL
www.unsam.edu.ar

Recuperación de tecnologías ancestrales y sustentables en Jujuy

La vicuña como modelo de producción sustentable

Ciencia e historia se unen para preservar a la vicuña

**Cazando vicuñas anduve en los cerros
Heridas de bala se escaparon dos.**

**- No caces vicuñas con armas de fuego;
Coquena se enoja, - me dijo un pastor.**

**- ¿Por qué no pillarlas a la usanza vieja,
cercando la hoyada con hilo punzó ?**

**- ¿Para qué matarlas, si sólo codicias
para tus vestidos el fino vellón ?**

Juan Carlos Dávalos, Coquena

Lo primero es pedir permiso a la Pachamama. Porque a ella, en la cosmovisión andina, pertenecen las vicuñas que se extienden por el altiplano de Perú, Bolivia, Chile y Argentina. Una ceremonia ancestral, unida a la ciencia moderna, permite que comunidades y científicos argentinos exploten de manera sustentable un recurso de alto valor económico y social.

La vicuña es una especie silvestre de camélido sudamericano que habita en la puna. Hasta 1950-1960 estuvo en serio riesgo de extinción debido a la ausencia de planes de manejo y conservación. Desde la llegada de los españoles se comenzó con la caza y exportación de los cueros para la obtención de la fibra, que puede llegar a valer U\$600 por kilo, lo que llevo a la casi desaparición de estos animales. Por ese entonces, la población de vicuñas en América era cercana a los 4 millones de ejemplares, en 1950 no eran más de 10.000.

A fines de la década del 70 Argentina, Bolivia, Chile, Perú y Ecuador firmaron un Convenio para la conservación y manejo de la vicuña que permitió recuperar su población hasta contar en la actualidad con más de 76 mil ejemplares en nuestro país.

En Santa Catalina, Jujuy, a 3.800 metros sobre el nivel del mar, investigadores de CONICET, junto a comunidades y productores locales, han logrado recuperar una tecnología prehispánica sustentable para la obtención de la fibra de vicuña. Se trata de una ceremonia ancestral y captura mediante la cual se arrean y esquilan las vicuñas silvestres para obtener su fibra. Se denomina chaku y se realizaba en la región antes de la llegada de los conquistadores españoles. Según Bibiana Vilá, investigadora independiente de CONICET y directora del grupo Vicuñas, Camélidos y Ambiente (VICAM) *"Hoy podemos pensar en volver a hacer ese chaku prehispánico sumado a técnicas que los científicos aportamos para que las vicuñas pasen por toda esa situación sufriendo el menor stress posible. Las vicuñas vuelven a la naturaleza, la fibra queda en la comunidad, y nosotros tomamos un montón de datos científicos."*

El chaku

El chaku es una práctica ritual y productiva para la esquila de las vicuñas. Durante el imperio inca, las cacerías reales o chaku eran planificadas por el inca en persona. En esta ceremonia se esquilaba a las vicuñas y se las liberaba nuevamente a la vida silvestre. La fibra obtenida era utilizada para la confección de prendas de la elite y su obtención estaba regulada por mecanismos políticos, sociales, religiosos y culturales. Se trata de un claro ejemplo de uso sustentable de un recurso natural. Hugo Jacobaccio, zoológico e investigador principal de CONICET, explica que *"actualmente el chaku concentra hasta 80 personas, pero durante el imperio inca participaban de a miles. Hoy las comunidades venden esa fibra a acopiadores textiles y obtienen un ingreso que complementa su actividad económica principal, el pastoreo de llamas y ovejas"*.

El proceso comienza con la reunión de todos los participantes, luego toman una soga con cintas de colores reunidos en semicírculo y arrean lentamente a las vicuñas guiándolas hacia un embudo de red de 1 km de largo que desemboca en un corral. Cuando los animales están calmados se los esquila manipulándolos con sumo cuidado para reducir el stress y se los libera. Hoy, 1500 años después del primer registro que se tiene de esta ceremonia, la ciencia argentina suma como valor agregado: el bienestar animal y la investigación científica. En tiempo del imperio Inca, el chaku se realizaba cada cuatro años, actualmente se realiza anualmente sin esquila a los mismos animales *"se van rotando las zonas de captura para que los animales renueven la fibra"* explica Jacobaccio. Según Vilá *"es un proyecto que requiere mucho trabajo pero que demuestra que la sustentabilidad es posible, tenemos un animal vivo al cual esquilamos y al cual devolvemos vivo a la naturaleza. Tiene una cuestión asociada que es la sustentabilidad social ya que la fibra queda en la comunidad para el desarrollo económico de los pobladores locales."*

Yanina Arzamendia, bióloga, investigadora asistente de CONICET y miembro del equipo de VICAM, explica que se

esquilan sólo ejemplares adultos, se las revisa, se toman datos científicos y se las devuelve a su hábitat natural. Además destaca la importancia de que el chaku se realice como una actividad comunitaria *“en este caso fue impulsada por una cooperativa de productores locales que tenían vicuñas en sus campos y querían comercializar la fibra. Además participaron miembros del pueblo originario, estudiantes universitarios y científicos de distintas disciplinas. Lo ideal es que estas experiencias con orientación productiva tengan una base científica.”*

Paradojas del éxito.

La recuperación de la población de vicuñas produjo cierto malestar entre productores ganaderos de la zona. Muchos empezaron a percibir a la vicuña como competencia para su ganado en un lugar donde las pasturas no son tan abundantes. En este aspecto el trabajo de los investigadores de CONICET fue fundamental, según Arzamendia *“el chaku trae un cambio de percepción que es ventajoso para las personas y para la conservación de la especie. Generalmente el productor ve a las vicuñas como otro herbívoro que compite con su ganado por el alimento y esto causa prejuicios. Hoy comienzan a ver que es un recurso valioso y ya evalúan tener más vicuñas que ovejas y llamas. Nuestro objetivo es desterrar esos mitos”,* concluye.

Pedro Navarro es el director de la Cooperativa Agroganadera de Santa Catalina y reconoce los temores que les produjo la recuperación de la especie: *“Hace 20 años nosotros teníamos diez, veinte vicuñas y era una fiesta verlas porque habían prácticamente desaparecido. En los últimos años se empezó a notar un incremento y más próximamente en el último tiempo ya ese incremento nos empezó a asustar porque en estas fincas tenemos ovejas y tenemos llamas”. Navarro identifica la resolución de estos problemas con el trabajo del grupo VICAM: “Yo creo que como me ha tocado a mí tener que ceder en parte y aprender de la vicuña y de VICAM, se puede contagiar al resto de la gente y que deje de ser el bicho malo que nos perjudica y poder ser una fuente más productiva.”*

La fibra de camélido

Además de camélidos silvestres como la vicuña o el guanaco, existen otros domesticados como la llama cuyo manejo es similar al ganado, para impulsar la producción de estos animales y su fibra, el Estado ha desarrollado dos instrumentos de fomento. En la actualidad se encuentran en evaluación varios proyectos para generar mejoras en el sector productor de fibra fina de camélidos que serán financiados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Se trata de dos Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial destinados a la agroindustria y al desarrollo social que otorgarán hasta \$35.000.000 y \$8.000.000 respectivamente. Los proyectos destinados a la Agroindustria son asociaciones entre empresas y organismos del sector público con el objetivo de mejorar la calidad de la fibra de camélido doméstico a partir del desarrollo de técnicas reproductivas, mejoramiento genético e innovaciones en el manejo de rebaños; incorporar valor a las fibras a partir de mejoras en la materia prima o el producto final; permitir la trazabilidad de los productos para lograr su ingreso en los mercados internacionales y fortalecer la cadena de proveedores y generar empleos calificados.

La convocatoria Desarrollo Social tiene como fin atender problemas sociales mediante la incorporación de innovación en acciones productivas, en organización social, en el desarrollo de tecnologías para mejorar la calidad de vida de manera sostenible y fomentar la inclusión social de todos los sectores. Otorgará hasta \$8.000.000 por proyecto que mejore las actividades del ciclo productivo de los camélidos domésticos, la obtención y/o el procesamiento de la fibra, el acopio, el diseño y el tejido, el fieltro y la confección de productos.



TABACO Y AFECCIONES EN SALUD REPRODUCTIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

Ricardo Antonio Fernández

Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina.
Universidad Católica de Córdoba.
Servicio de Toxicología. Hospital Infantil Municipal de la Ciudad de Córdoba.
UPA Hospital Infantil Municipal de la Ciudad de Córdoba.
E-mail: rfernandez@campus1.uccor.edu.ar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ CONSTITUYENTES DEL HUMO DE TABACO Y EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ AFECTACIÓN SOBRE LA SALUD REPRODUCTIVA MASCULINA

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

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

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

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

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

■ AFECCIONES REPRODUCTIVAS FEMENINAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ TABACO Y EMBARAZO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ EFECTOS DE LA EHTA EN LA SALUD REPRODUCTIVA

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

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

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

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

■ EFECTOS DE LA EHTA Y SMSI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ BIBLIOGRAFÍA

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

- El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinski JG. (1998). Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 13: 2192-2198.
- EPA. (2005). Report of the California Environmental Protection Agency. www.arb.ca.gov/toxics/ets/dreport/dreport.htm
- Everson R B, Sandler D P, Wilcox A J, Schreinemachers D, Shore D L, Weinberg C. (1986). Effect of passive exposure to smoking on age at natural menopause. *BMJ* 293: 792.
- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. (1997). Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 14: 596-599.
- Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, Arguello B, Diaz M, Pommer R. (2010). Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 93: 89-95.
- García-Algar O, Puig C, Méndez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. (2001). Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *J Epidemiol Community Health* 55: 687-688.
- Gruber I, Just A, Birner M, Losch A. (2008). Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 90: 1249-1252.
- Hassa H, Yildirim A. (2006). Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 33: 19-22.
- Higgins S. Smoking in pregnancy. (2002). *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 145-151.
- Honein MA, Rasmussen SA. (2000). Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 62: 145-146.
- Horta BL, Barros FC, Memezes AM, Victoria CG. (1997). Environmental tobacco smoke and breastfeeding duration. *Am J Epidemiol* 146: 128-133.
- Hughes EG, Brennan BG. (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 66: 679-689.
- Hughes EG, Yeo J, Claman P, Young-Lai EV, Sagle MA, Daya S, Collins JA. (1994). Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. *Fertil Steril* 62: 807-814.
- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. (2000). Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 74: 725-733.
- Jarvis MJ, Russel MA. (1984). Measurement and estimation of smoke dosage to non-smokers from environmental tobacco smoke. *Eur J Respir Dis* 133: 68-75.
- Jick H, Porter J. (1977). Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1: 1354-1355.
- Kaiserman MJ, Rickert WS. (1992). Carcinogens in tobacco smoke: benzo[a]pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. *Am J Public Health* 82: 1023-1026.
- Kallen K. (1999). Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 15: 731-737.
- Kendrick JS, Merritt RK. (1996). Women and smoking: an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 175: 528-535.
- Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mullinaire J. (1989). Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 143: 333-337.
- Klonoff-Cohen H S, Edelstein S L, Lefkowitz E S, Srinivasan I P, Kaege D, Chang J C, et al. (1995). The effects of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA* 173: 795-798.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. (2001). Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 16: 1382-1390.
- Kobayashi H, Nagao K, Nakajima K. (2012). Focus issue on male infertility. *Adv Urol* 2012;2012:823582. doi: 10.1155/2012/823582.
- Leonardi-Bee JA, Smyth AR, Britton J, Coleman T. (2008). Environmental tobacco smoke on fetal health: systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93: F351-361.
- Lindbohm M-L, Sallmén M, Taskinen H. (2002). Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J*

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

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

■ GLOSARIO

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



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

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

- CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
- CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
- PROGRAMA DE BECAS
 - Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
 - Becas de estudio
 - Becas de perfeccionamiento
- SUBSIDIOS
 - Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
 - Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
 - Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

**INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA
EMPREDEDORA**

- PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA
- PROGRAMA EMPRECIC
- CRÉDITO FISCAL
- PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN EMPRENDEDORISMO

Ciencia Tecnología Innovación

 *comisíondeinvestigaciones.
cientificas*

www.cic.gba.gov.ar

CONSUMO DE ALCOHOL DURANTE LA ADOLESCENCIA Y EL DESARROLLO TEMPRANO, CAUSAS Y CONSECUENCIAS

Palabras clave: adolescencia, alcohol, diferencias ontogenéticas, reforzamiento.
Key words: adolescence, alcohol, ontogenetic differences, reinforcement.

La etiología de los trastornos por abuso de alcohol tradicionalmente subrayó la importancia de los factores genéticos. Investigaciones recientes indican, sin embargo, que el consumo de alcohol está también significativamente influenciado por la exposición a la droga durante la vida prenatal, postnatal temprana y por la autoadministración durante la adolescencia. El consumo de alcohol durante la adolescencia tiene consecuencias nocivas inmediatas y aumenta la probabilidad de desarrollar abuso y dependencia a la droga. Se ha observado una relación inversa entre edad de inicio de consumo de alcohol y las probabilidades de tener problemas con la droga. Este artículo explora algunas de los factores que pueden contribuir al consumo significativo de alcohol entre los adolescentes y a los efectos duraderos de este consumo. Los adolescentes son, comparados con los adultos, relativamente insensibles a los efectos sedativos, de inducción del sueño y motivacionalmente aversivos del alcohol. Estos efectos sirven como barreras que limitan el

mantenimiento y escalada en el consumo de alcohol. Al mismo tiempo, los adolescentes parecen ser más sensibles que los adultos a los efectos subjetivos apetitivos, reforzantes del consumo y a la facilitación social inducida por la droga. El alcohol puede inducir marcada neurotoxicidad en el cerebro adolescente, particularmente en áreas involucradas en el control de impulsos. En conjunto, estos trabajos apoyan medidas que tienden a tratar de demorar el inicio del consumo de alcohol en los menores. Es también importante diferenciar grupos o poblaciones de adolescentes que se encuentren particularmente en riesgo de desarrollar problemas con el alcohol.

The etiology of alcohol abuse disorders traditionally highlighted the importance of genetic factors. Recent research suggests, however, that alcohol intake is significantly affected by alcohol exposure during prenatal and early postnatal stages of development, as well as by self-administration during adolescence. Alcohol intake during adolescence has immediate negative consequences and enhances the likelihood of developing alcohol abuse and dependence later in life. A negative association has been found between age of drinking onset and likelihood of alcohol-related problems. This article explores some of the factors that can contribute to ethanol drinking in adolescents and to the lingering consequences of that intake. Adolescents are, when compared to adults, relatively insensitive to the sedative, sleep-inducing and motivationally aversive effects of ethanol. These factors serve as barriers that limit escalation in ethanol intake. On the other hand, adolescents are more sensitive than adults to the appetitive, reinforcing effects of ethanol and to the facilitating effects of the drug on social interactions. Alcohol can induce neurotoxicity in the adolescent brain, particularly in brain areas involved in impulse control. Altogether, this research support public policy measures that aim at delaying age of drinking onset. It is also important to differentiate groups of adolescents that exhibit even greater propensity to engage in problematic alcohol consumption.

■ INTRODUCCIÓN

Definiciones de Alcoholismo

El consumo de alcohol es una

práctica cultural común que al igual que el del resto de las drogas psicotrópicas puede, en algunos sujetos, transformarse en patológica. Apar-

te de la intoxicación aguda con alcohol, el manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM-IV; Asociación Psi-

■ Ricardo Marcos Pautassi^{a,b}

a-Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra, INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. 5000, Argentina

b-Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. 5000, Argentina

Dirección: Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra (INIMEC – CONICET-UNC), Friuli 2434, Córdoba, C.P. 5000, T.E. 54-351-4681465, FAX 54-351-4695163, Argentina; email: rpautassi@gmail.com

quiátrica Americana, 1994) reconoce dos grandes patologías derivadas del uso de alcohol. El diagnóstico de **abuso** de alcohol se establece cuando, en los últimos 12 meses, el consumo de alcohol ha resultado en que el individuo descuide significativamente sus obligaciones laborales o familiares, consuma en situaciones en que es riesgoso para sí o para terceros o tenga problemas interpersonales o legales recurrentes debido al consumo. Un sujeto con **dependencia** al alcohol, en tanto, pasa gran parte del día buscando alcohol, consumiendo cantidades mayores a las inicialmente planeadas y recuperándose de los efectos de la intoxicación. Los sujetos con dependencia usualmente poseen un historial de intentos infructuosos por abandonar la bebida y, cuando temporariamente lo hacen, pueden experimentar un conjunto de síntomas y signos negativos que configuran lo que se conoce como síndrome de abstinencia. Es muy común también que los sujetos dependientes hayan desarrollado tolerancia, esto es que necesiten consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para obtener los efectos farmacológicos buscados.

■ CAUSAS DE LOS TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL

Durante muchos años, la etiología o causa principal de los trastornos por abuso de alcohol fue puesta en la herencia o predisposición por razones genéticas e historia familiar. Según este punto de vista, la vulnerabilidad aumentaba la avidez de los sujetos por el consumo de alcohol. El consumo crónico origina cambios fisiológicos (e.g., alteraciones en el sistema neurotransmisor gabaérgico, encargado de los procesos de inhibición en el sistema nervioso central) que hacen que el individuo no pueda dejar de consumir, so pena de sufrir intenso malestar (i.e., el llama-

do "síndrome de abstinencia"). Bajo esta perspectiva, la posibilidad que factores de aprendizaje o ambientales estuvieran también regulando las trayectorias de consumo e interactuando con la vulnerabilidad genética, no se tenía aun seriamente en cuenta.

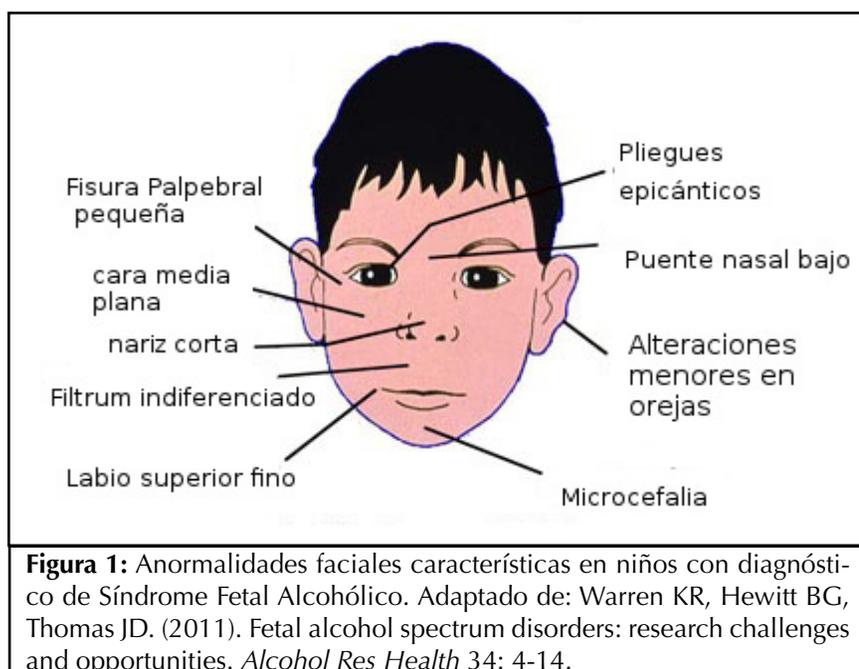
Tradicionalmente se ha asumido que un 50% de la patología alcohólica puede explicarse por razones genéticas (Ducci & Goldman, 2008). La búsqueda de un gen único que explique la patología se convirtió, sin embargo, en una búsqueda infructuosa. Se han encontrado, no obstante, que algunas alteraciones genéticas o polimorfismos en genes que regulan el metabolismo del alcohol alteran significativamente el consumo de alcohol. Específicamente, se ha observado que una mutación del gen *ADH1B*, muy frecuente en población asiática, altera la habilidad de la enzima aldehído deshidrogenasa, la cual se encarga de metabolizar acetaldehído, el primer metabolito del alcohol. Las personas que poseen esta mutación son mucho más sensibles a los efectos aversivos del alcohol, particularmente a los efectos de activación autonómica como sudoración, taquicardia y enrojecimiento facial. Los individuos homocigotas para este gen poseen una protección casi total para el desarrollo de alcoholismo, en tanto que los heterocigotas poseen una protección parcial (Duranceaux et al., 2006). Ejemplos como el que acabamos de mencionar (i.e., una relación directa entre alteraciones genéticas y consumo de alcohol) son raros en la literatura de trastornos por consumo de alcohol y actualmente se considera que estos son poligénicos (determinados por varios genes) y regulados por complejas interacciones entre los genes y el ambiente.

Otro cambio de perspectiva en

la investigación de los trastornos por uso de alcohol fue que se dejó de considerarlos privativos del individuo adulto, maduro, que ha ya experimentado décadas de consumo intensivo. Las investigaciones empezaron a situar los antecedentes del consumo problemático de alcohol en épocas previas a la adultez e incluso durante la vida prenatal.

Un primer llamado de atención fue el descubrimiento, hacia 1978, que el consumo de alcohol durante el embarazo – aún en pequeñas cantidades – podía causar un conjunto de alteraciones en el desarrollo del feto. Específicamente, el niño con síndrome de alcoholismo fetal posee un patrón de alteraciones faciales específico (véase Figura 1), retraso en peso y altura, alteraciones neurológicas que se traducen en retraso mental moderado y alteraciones comportamentales y neuropsicológicas (memoria, atención) (Riley y cols., 2003). Trabajos realizados en ratas y ratones arrojaban que aún cuando el feto expuesto al alcohol en el embarazo no tuviera alteraciones morfológicas, el mismo mostraba un comportamiento alterado frente al olor y el sabor del alcohol y, quizás más importante, exhibía una predisposición aumentada por el consumo de alcohol (Spears y Molina, 2005).

La hipótesis sugerida por los modelos animales fue confirmada epidemiológicamente. Un grupo de investigadores (Baer y cols., 1998; 2003) midieron en 439 familias la historia familiar y gestacional de consumo de alcohol y el consumo de alcohol por parte de los hijos durante la adolescencia temprana o tardía (14 y 21 años, respectivamente). La exposición prenatal al alcohol fue el mejor predictor del uso adolescente y adulto de la droga, aún luego de controlar por factores como historia familiar de consumo



o consumo paterno de alcohol. La relevancia del consumo durante el embarazo no parece ser menor. Un estudio reciente realizado en Uruguay situó la incidencia de la exposición prenatal al etanol en aproximadamente el 44% (Hutson y cols., 2010). En Argentina, en tanto, López (2011) entrevistó a 641 mujeres puérperas de la ciudad de Santa Fe y encontró que el 15,1% había consumido de manera excesiva (esto es, al menos un episodio de ingesta de 5 o más unidades de alcohol, equivalente a 5 vasos de cerveza, aproximadamente) desde el momento de reconocimiento del embarazo.

Paralelamente, otras investigaciones – si bien muchas de ellas aún no superando el marco descriptivo – indicaban que el consumo de alcohol por parte de los padres podía afectar el consumo de los niños (Plant y cols., 1989). Una de las primeras hipótesis de por qué los niños de padres con trastornos por uso y abuso de alcohol podían tener, a su vez, problemas con el alcohol planteaba que estos niños podrían estar expuestos en sus hogares a altos niveles de estrés o a negligencia paterna. Interesantemente, al mismo

tiempo se desarrollaba un modelo animal de negligencia maternal. Las ratas recién nacidas son, al igual que los bebés humanos, altamente dependientes de los padres para alimentarse y regular su temperatura corporal. El estrés temprano en la rata, producto de la separación materna crónica e intermitente (180 o 360 min por día, todos los días entre el nacimiento y la segunda o tercera semana de vida es un modelo am-

pliamente estudiado, que induce modificaciones comportamentales y neurales que permanecen en el tiempo (Caldji y cols., 1998). Además, se ha observado que los animales que sufren separación materna tienen una mayor vulnerabilidad al consumo de alcohol luego en la adultez (Huot y cols., 2001).

Otro impacto significativo de la comunidad biomédica tuvo la difusión de investigaciones epidemiológicas a larga escala, desarrolladas en EE.UU. por el Instituto Nacional de Drogas de ese país. Las mismas se grafican en la Figura 2 e indicaron que las mayores tasas de dependencia de alcohol (medidos en los 12 meses previos) se encontraban en la franja etaria de los 18 a los 24 años (11-12% de dependencia) y que luego decaían en las décadas subsiguientes (ej., 4%, en la población entre 30 a 34 años). No es sorprendente que estos datos impulsaran trabajos en consumo de alcohol en adolescencia y en cómo reducir o demorar el consumo por debajo de la edad legal de inicio (18 años en Argentina). La exploración visual de la Figura 2 también indica otro he-

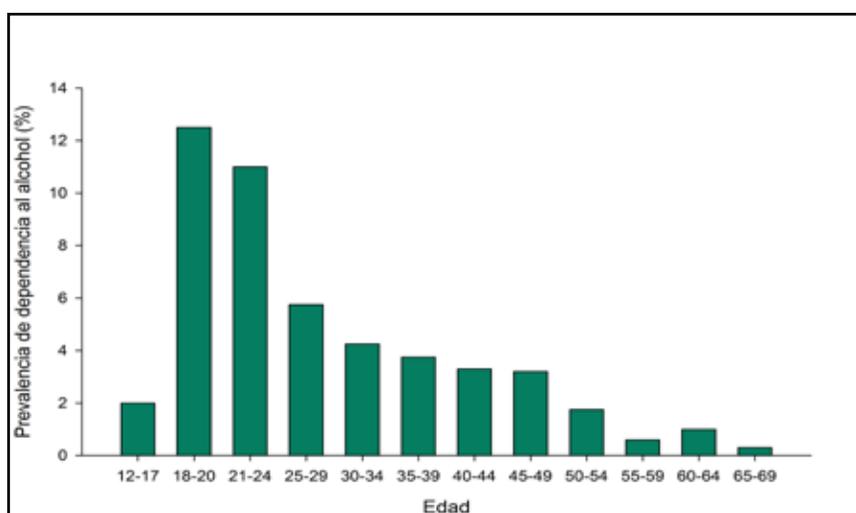


Figura 2: Prevalencia de dependencia al alcohol (según criterios del DSM-IV) en función de la edad, en población de Estados Unidos. Adaptado de: Windle M, Zucker RA. (2010). Reducing underage and young adult drinking: how to address critical drinking problems during this developmental period. *Alcohol Res Health* 33: 29-44.

cho relevante: la detección de sujetos con diagnóstico de dependencia en la franja etaria entre 12 a 17 años.

En conjunto, todos estos trabajos ayudan a cambiar la perspectiva de la comunidad científica hacia los problemas inducidos por el consumo de alcohol. Ahora, los mismos se engloban como trastornos del desarrollo, con etiología en la infancia tardía y en la adolescencia. En este trabajo revisaremos trabajos recientes que intentan analizar los factores que regulan el consumo adolescente y las consecuencias de dicho consumo.

■ EL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES Y PRE-ADOLESCENTES

Modelos animales de adolescencia

Muchos de los trabajos que revisaremos hacen uso de modelos animales de adolescencia. En la rata, la adolescencia empieza con el destete (usualmente en los 21 días de edad) y se extiende de manera conservadora hasta los 42 días, si bien hay autores que la extienden hasta los 60 días postnatales aproximadamente (Spear, 2004).

El uso de ratas o u otros animales permite controlar factores como calidad de la alimentación o historia previa de exposición a sustancias que difícilmente pueden controlarse en estudios epidemiológicos. Asimismo, el uso de modelos animales torna abstracta la obvia limitación ética que impide la administración de alcohol a menores, permitiendo evaluar con precisión la influencia de factores como longitud de la exposición al alcohol y dosis, sobre la expresión de problemas con el alcohol. Finalmente, el uso de ratas--cuya adolescencia dura como indicáramos aproximadamente 40 días--abreva significativamente los

tiempos que median para el diseño y evaluación de terapias experimentales, farmacológicas o comportamentales, para mitigar los efectos del consumo problemático de alcohol.

Ratas y humanos exhiben varias similitudes durante la adolescencia y las mismas exceden los conocidos cambios hormonales y en la conducta sexual. Los adolescentes de ambas especies aumentan sus conductas de toma de riesgos y búsqueda de sensaciones y pasan menos tiempo interactuando con sus padres y más con sus pares de la misma edad (Vetter y cols., 2007). Tanto ratas como humanos muestran más consumo de alimentos (i.e., hiperfagia) y experimentan un marcado remodelamiento del cerebro. Específicamente, se observa un aumento de la sustancia blanca y una reducción en el número de neuronas (sustancia gris) y en el número de conexiones entre neuronas (sinapsis), particularmente en áreas pre-frontales del cerebro las cuales están asociadas a los procesos de regulación y planificación de la acción. Algunos investigadores creen que el consumo de alcohol (u otras drogas) durante la adolescencia puede ser más peligroso que en la edad adulta porque las drogas interferirían con estos procesos de desarrollo neural (Pascual y cols., 2009).

¿Consumen más alcohol los adolescentes que los adultos?

Tradicionalmente, en los medios de comunicación y también en la cultura popular, se asume que los adolescentes consumen frecuentemente alcohol en forma abusiva o problemática. Esta suposición ha recibido considerable confirmación científica. En términos generales, los adolescentes exhiben tasas de consumo de alcohol más elevadas que los adultos y esto puede observarse también en modelos preclínicos. Por

ejemplo, si ratas adultas y adolescentes tienen disponibilidad de alcohol en su caja de alojamiento durante las 24 horas, las adolescentes pueden consumir hasta 3 veces más alcohol, en términos proporcionales a su peso (i.e., g/kg), que sus pares adultas (Doremus y cols., 2005).

El consumo de alcohol durante la etapa de los 12 a los 24 años es casi normativo en la mayoría de las culturales occidentales. Hacia el final de la escuela secundaria aproximadamente el 70% de los adolescentes de EEUU o España han tenido episodios de consumo de alcohol (Fuentes-Almendras y cols., 1999). Una investigación realizada en universitarios españoles indicó que un cuarto de los universitarios consume alcohol de una manera riesgosa (Mota y cols., 2010) e incluso en países asiáticos es la población adolescente de 18-19 años la que más alcohol consume (Zhang y cols., 2008).

En Argentina, un estudio realizado casi una década atrás entre jóvenes argentinos de todo el país (edad: 14-17 años), indicó que el 61% había ingerido alcohol alguna vez en la vida y algo menos de la mitad había consumido en los últimos 30 días (Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico: SEDRONAR, 2006). Unos años más tarde, el relevamiento argentino de estudiantes de enseñanza media (SEDRONAR, 2010) indicó que el 72,3% de los sujetos entre 14 a 18 había consumido alcohol alguna vez en la vida. Estas conductas de ingesta de alcohol en adolescentes pueden llevar al rápido desarrollo de problemas con el alcohol. Por ejemplo, una investigación realizada en la provincia de Jujuy con sujetos de entre 12 a 17 años indicó síntomas de dependencia hacia el alcohol en 12% de las mujeres y 19% de los varones (Alderete y cols., 2008).

No menos importante, el patrón típico de consumo en muchos adolescentes involucra 5-6 episodios de consumo por mes, usualmente concentrados en los fines de semana y generalmente superando las 4-5 unidades de alcohol por ocasión (Stolle y cols., 2009). Cada "unidad" de alcohol tiene la cantidad de alcohol presente en un vaso de cerveza, aproximadamente. Este patrón, conocido como "binge drinking" en la literatura anglosajona, es más peligroso que tomar la misma cantidad de bebida pero distribuida en el tiempo, a lo largo de los días o del mes, ya que induce niveles de alcohol en sangre mucho más altos y su repetición puede traer aparejada alteraciones en el cerebro, por ejemplo en las áreas pre-frontales. Esta parte del cerebro se ocupa de la planificación y regulación de la conducta y continúa madurando hasta pasados los 20 años, por lo que podría ser particularmente sensible a los efectos tóxicos del alcohol.

El consumo de alcohol en niños preadolescentes es también elevado. Otro estudio realizado en Argentina, en la Ciudad de Córdoba, encontró que el 47% de los niños de 8-9 años ya había tenido acceso al menos una vez a sorbos de alcohol de bebidas como vino o cerveza (Pillatti y cols., 2013a). El 82% de los niños de 12 años ya habían probado alcohol alguna vez. Este trabajo también indicó que la naturaleza hedónica (placentera o displacentera) de la primera experiencia con la droga era un muy buen predictor de las conductas de consumo siguientes. El 80% de aquellos a los que les gustó su primer trago siguieron consumiendo, contra solo el 30% de aquellos que dijeron no haber gustado de la primera experiencia de consumo. Más aún, los niños que exhibían mayor extraversión e impulsividad, que esperaban más efectos positivos del consumo y que per-

cibían que un mayor número de sus amigos consumían alcohol exhibieron mayor probabilidad de consumo que sus pares. Contrariamente, aquellos niños que exhibían mayor expresión de rasgos de personalidad como responsabilidad tenían menos probabilidad de consumir alcohol. La gran mayoría de los niños indicó que el primer episodio de consumo se daba en el contexto de fiestas familiares o era proveído o permitido por un adulto, padre o familiar.

El inicio temprano en el consumo como factor de riesgo para el consumo abusivo posterior

La ingesta de alcohol en la adolescencia trae consecuencias negativas inmediatas: accidentes domésticos, mayores probabilidades de violencia en el hogar y entre pares, conductas sexuales no deseadas, entre otras consecuencias nocivas. Otra consecuencia es que pone al niño o adolescente que consume a riesgo de desarrollar problemas con el alcohol más tarde en la vida. Específicamente, se ha observado una relación significativa, positiva y lineal entre la edad de inicio al consumo de alcohol y la probabilidad de ser diagnosticado con abuso y dependencia hacia el alcohol: cuanto más temprano ocurre la primera experiencia con el alcohol, mayores las probabilidades de abuso y dependencia. En otras palabras, la iniciación adolescente con alcohol sería un factor de vulnerabilidad para la ingesta posterior de esta droga. Esto se ha llamado efecto de "iniciación" o "debut temprano" (Pedersen y Skrondal, 1998). Otros investigadores (Grant y Dawson, 1997) encontraron que los sujetos que se habían iniciado en el consumo de alcohol antes de los 15 años poseían cuatro veces más posibilidades de desarrollar dependencia hacia la droga que los que habían empezado luego de los 21 años. En otro trabajo los in-

vestigadores evaluaron conductas de consumo de alcohol por casi 20 años (desde los 12 a los 31 años) en casi 500 sujetos y los dividieron en tres trayectorias de consumo: sin problemas de consumo de alcohol, con desarrollo de problemas pero limitados a la adolescencia y con problemas en escalada o sin remisión. En consonancia con otros estudios (Brown y cols., 2008) aquellos que habían tenido su primer contacto con el alcohol entre los 12 y los 15 años tenían una probabilidad significativamente más alta de ser clasificados en la trayectoria con escalada de problemas.

En conjunto estos trabajos impulsan las políticas públicas que intentan desalentar el uso de alcohol en menores, ya que postulan una relación causal entre el acceso temprano al alcohol y problemas posteriores con la bebida. Una crítica habitual es que aquellos sujetos que empezaron a tomar más temprano puede que simplemente hayan estado más tiempo expuestos a la noxa (i.e., el consumo de alcohol) que aquellos que empezaron después y que esta diferencia en el tiempo de exposición explique la diferencia en las tasas de abuso y dependencia que poseen los que comenzaron a tomar alcohol más temprano en la vida. Un estudio poblacional que realizó un seguimiento en 5856 sujetos parece sin embargo descartar esta posibilidad. Luego de diez años de haber comenzado a beber se observó un 16% de dependencia hacia el alcohol en aquellos que lo habían hecho a los 11-12 años, en tanto que sólo un 1% de los que habían comenzado a beber a los 19 años exhibió dependencia hacia el alcohol (DeWit y cols., 2000).

Otras críticas indican que es aún incierto si ambos fenómenos – inicio temprano en el consumo de alcohol y mayores probabilidades de depen-

dencia hacia esta droga— mantienen una relación causal o si, por el contrario, son ambos consecuencia de un factor común, como una patología pre-existente o factores genéticos. También podría ser el caso que ciertas características del ambiente postnatal temprano—ciertos estilos de cuidado paternal—sean los responsables de que luego los sujetos comiencen a consumir alcohol en la niñez y luego tengan problemas con el alcohol. Una reciente investigación realizada en jóvenes argentinos, sin embargo, indicó que el inicio al consumo de alcohol antes de los 16 años elevaba el consumo usual de alcohol y que este efecto era igual en adolescentes con o sin historia familiar de problemas con el alcohol (Pilatti y cols., en revisión). Esto no implica, de todos modos, que los factores genéticos no jueguen un rol importante. En la misma investigación se observó que la edad de inicio al consumo estaba asociada al número mensual de episodios de borracheras, pero solamente en aquellos sujetos con una historia familiar positiva de problemas con el alcohol (Pilatti y cols., en revisión). Esto indica que, bajo ciertas circunstancias, la predisposición genética potenciaría los efectos facilitadores ejercidos por la edad de inicio temprana sobre el consumo de alcohol y sus problemas asociados.

Los modelos animales de roedores son muy útiles para responder a dudas metodológicas, hipótesis alternativas y otros interrogantes abiertos por la investigación epidemiológica, ya que ellos permiten controlar minuciosamente factores como la nutrición de las ratas o ratones, el día en que son separadas, su bagaje genético, etc. Como el investigador mantiene constantes estos factores y varía sólo aquellos factores que son de su interés (por ejemplo, momento y magnitud de la exposición al alcohol), puede

concluir con más confianza acerca de relaciones de causalidad. Varios experimentos con ratas intentaron evaluar la hipótesis que la iniciación con alcohol aumenta el consumo de alcohol, pero sólo cuando se da durante la adolescencia y que no tiene efectos cuando se da más tarde en la vida, en la adultez. En uno de estos trabajos se vio que ratas adultas que habían consumido alcohol de jóvenes luego tomaban mucho más

alcohol cuando estaban estresadas que sus pares que habían pasado la adolescencia sin tomar alcohol (Vengeliene y cols., 2003). Otro trabajo, realizado en un laboratorio de nuestro país, expuso pasivamente al alcohol a un grupo de ratas adolescentes y a un grupo de ratas adultas, mediante intubaciones gástricas (fase de iniciación) y evaluó el consumo de alcohol, unos días después. Lo llamativo es que la fase de

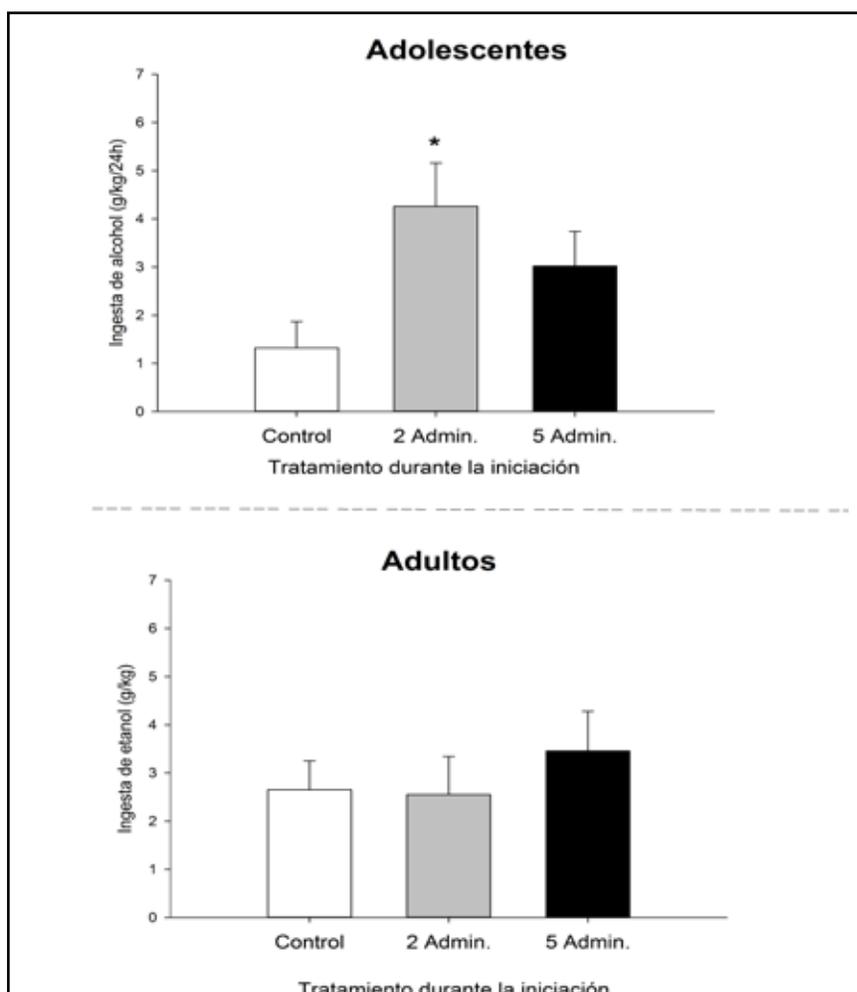


Figura 3: Consumo de alcohol (gramos por kilogramo de peso) en ratas adolescentes y adultas que habían sido expuestas pasivamente (mediante intubación) a dos o cinco o ninguna (grupo control) administración de una dosis elevada de alcohol. Unos días después de estas administraciones los animales eran evaluados en una prueba de consumo libre en la que podrían elegir entre alcohol y agua. El gráfico presenta los niveles de alcohol alcanzados en esa prueba. Se observó que los adolescentes, pero no los adultos, expuestos al alcohol, aumentaban significativamente su consumo de alcohol en referencia al grupo control de cada edad. Adaptado de: Fabio MC, Nizhnikov ME, Spear NE, Pautassi RM. (2013). Binge ethanol intoxication heightens subsequent ethanol intake in adolescent, but not adult, rats. *Develop Psychobiol*, doi:10.1002/dev.21101.

iniciación o “debut” con el alcohol fue muy corta, 2 o 5 días. Aun así, y como se grafica en la Figura 3, tan sólo 2 administraciones de alcohol hicieron a las ratas adolescentes mucho más propensas a consumir alcohol pero no afectaron el consumo de las adultas (Fabio y cols., 2013). Estos datos apoyan la hipótesis que el inicio temprano, adolescente, en el consumo de etanol ejerce un efecto facilitador sobre la ingesta posterior de alcohol.

En definitiva, en conjunto estos trabajos indican que los adolescentes usualmente consumen significativamente más alcohol que los adultos y que el desarrollo de problemas con el alcohol es mayor en aquellos que se inician al consumo antes de los 15-16 años. Estos hallazgos parecen contraponerse a ciertas creencias culturales, habituales en países latinos como Argentina, que sugieren que la experimentación temprana con el alcohol podría ser beneficiosa, en la medida que se realizara en ambientes controlados y en compañía de mayores. Por el contrario, el inicio temprano parece embarcar a los adolescentes en trayectorias de consumo problemático y riesgoso. Serían recomendables, por lo tanto, políticas públicas que intenten demorar el inicio del consumo en los adolescentes y regular la oferta de alcohol.

Pero, ¿cuáles son los mecanismos que harían al adolescente más sensible a estos efectos perniciosos de la exposición temprana? Es decir, ¿por qué los adolescentes estarían en riesgo de escalar en el consumo una vez que prueban alcohol y de desarrollar más rápidamente problemas como abuso y dependencia? En la próxima sección revisaremos algunas explicaciones potenciales a estas preguntas.

■ EL ALCOHOL EJERCE EFECTOS DIFERENTES EN ADOLESCENTES QUE EN ADULTOS

Metabolismo del alcohol

El alcohol es degradado en el organismo por varias enzimas, siendo la más importante la alcohol deshidrogenasa, que transforman al alcohol en acetaldehído. Posteriormente, éste es degradado a ácido acético y agua por la enzima aldehído deshidrogenasa. La capacidad para procesar el alcohol madura de forma gradual durante el desarrollo (Räihä y cols., 1967). Específicamente, hacia el final de la adolescencia de la rata la actividad de esta enzima en el hígado (el principal lugar donde se da la degradación del alcohol) ha recién alcanzado el 80% de la capacidad que posee en el adulto (Lad y cols., 1984). Esto hace que los niveles de alcohol en sangre y cerebro sean mayores en el adolescente que en el adulto, aun cuando ambos hayan consumido la misma cantidad y tipo de bebida.

Como indicáramos previamente, los adolescentes suelen consumir alcohol no a lo largo de los días, sino de manera concentrada en algunos días de la semana y en muchos casos superando los 4-5 tragos por ocasión. La combinación de consumo concentrado de alcohol con la aún inmadura capacidad de metabolización del alcohol hace que el adolescente pueda estar en riesgo de alcanzar concentraciones de alcohol en sangre si no letales, al menos capaces de inducir neurotoxicidad o daño y muerte neuronal. Más aún, muchos adolescentes consumen alcohol en conjunto con otras sustancias, como es el caso de estimulantes como el MDMA (comúnmente conocido como éxtasis) y estas combinaciones pueden exacerbar la neurotoxicidad. Una interacción potencialmente letal es cuando al-

tas concentraciones de alcohol son mezcladas con hipoglucemiantes, generalmente mediante la modalidad de consumo que en Argentina se conoce como “Jarra Loca” (Cabrerizo y Docampo, 2010).

El acetaldehído, el primer producto de metabolización del alcohol, es altamente tóxico a nivel periférico (esto es, fuera del cerebro). La acumulación del mismo genera activación autonómica (i.e., sudoración, taquicardia, enrojecimiento facial) y un estado subjetivo de malestar. Todos estos efectos servirían como frenos al consumo de alcohol. Debido a su menor tasa de metabolización del alcohol los adolescentes tendrían menos acetaldehído periférico y por lo tanto estarían menos expuestos a este sistema natural de protección frente al consumo de alcohol (March y cols., 2013).

A nivel central, esto es dentro del cerebro, los efectos del acetaldehído parecen ser opuestos. Varios trabajos sugieren que parte de los efectos recompensantes del alcohol, como su capacidad para generar euforia, son debidos a la acción de este metabolito en el cerebro (Quertemont y cols., 2005). La enzima encargada de metabolizar alcohol a acetaldehído en el cerebro es la catalasa, la cual exhibe mayor actividad en animales inmaduros que en adultos. Esto tiene como consecuencia que los niveles centrales de acetaldehído, que parecen traer consecuencias placenteras o reforzantes, serían mayores en infantes y adolescentes que en adultos.

En conjunto, estas diferencias en la metabolización del alcohol favorecerían el alto consumo de alcohol en los adolescentes y explicarían—al menos en parte—porqué los adolescentes parecen percibir las consecuencias de este consumo como

más positivas o reforzantes que los adultos, tema del que nos ocuparemos a continuación.

Efectos recompensantes y aversivos del alcohol

El alcohol induce en forma aguda, al igual que el resto de las drogas de abuso, efectos de euforia, sentimientos de bienestar y una marcada reducción de tensión o ansiedad (Camarini y cols., 2011). Este último efecto, denominado efecto ansiolítico o anti-ansiedad, puede estar relacionado con el hecho que el consumo problemático de alcohol es mucho mayor en personas que sufren trastornos de ansiedad. Aparentemente, estas personas buscan consumir como una forma de automedicación de sus problemas psi-

quiátricos. En general, la percepción de estos efectos hace más probable que las personas vuelvan a tomar y escalen en su consumo de alcohol. Para evaluar estos efectos ansiolíticos del alcohol en ratas se emplean varias pruebas, una de ellas es el denominado laberinto de transición luz-oscuridad. Esta prueba se aprovecha de que normalmente las ratas tienen miedo a los espacios blancos e iluminados y, si pueden hacerlo, prefieren estar en espacios negros y oscuros. Durante la prueba los animales son introducidos en una caja que tiene dos secciones, una negra y otra blanca, está última muy iluminada (véase Figura 4). Las drogas que tienen efectos ansiolíticos, como el alcohol o las benzodiazepinas como diazepam, facilitan que los animales exploren y pasen más

tiempo en el sector iluminado.

El alcohol—particularmente a dosis elevadas—también puede inducir sentimientos de depresión, paranoia y ansiedad, malestar gástrico, marcada hipotermia, incoordinación motora e inducción del sueño. Todos estos efectos aversivos son un freno para la escalada en el consumo de alcohol, ya sea porque los sujetos evitan la ingesta de alcohol a fin de no sentir nuevamente los efectos aversivos, ya sea porque la inducción del sueño o la incoordinación motora son obviamente incompatibles con la posibilidad de seguir tomando bebidas alcohólicas.

Estos efectos (apetitivos, aversivos y ansiolíticos) del alcohol son denominados efectos motivacionales o hedónicos y la interacción entre ambos es muy importante para modular las conductas de búsqueda e ingesta de alcohol: aquellos sujetos que sean más sensibles a los efectos positivos, recompensantes del alcohol y menos sensibles a los efectos aversivos, van a estar en mayor riesgo de desarrollar problemas con el alcohol (Schramm-Sapyta y cols., 2006). Muchos investigadores creen que es importante identificar subgrupos de sujetos que expresen estas características para que los mismos reciban intervenciones especialmente preparadas para sus necesidades.

Se ha observado que los adolescentes son menos sensibles a los efectos de sedación motora (Acevedo y cols., 2013) y a los efectos hipnóticos del alcohol (Silveri y Spear, 1998) que los adultos. Esto es, cuando ingieren alcohol son resistentes a la incoordinación motora y tardan más en dormirse, aun cuando tengan niveles de alcohol más altos que los adultos. En relación con sujetos adultos, sufren más alteraciones cognitivas luego de consumir alcohol

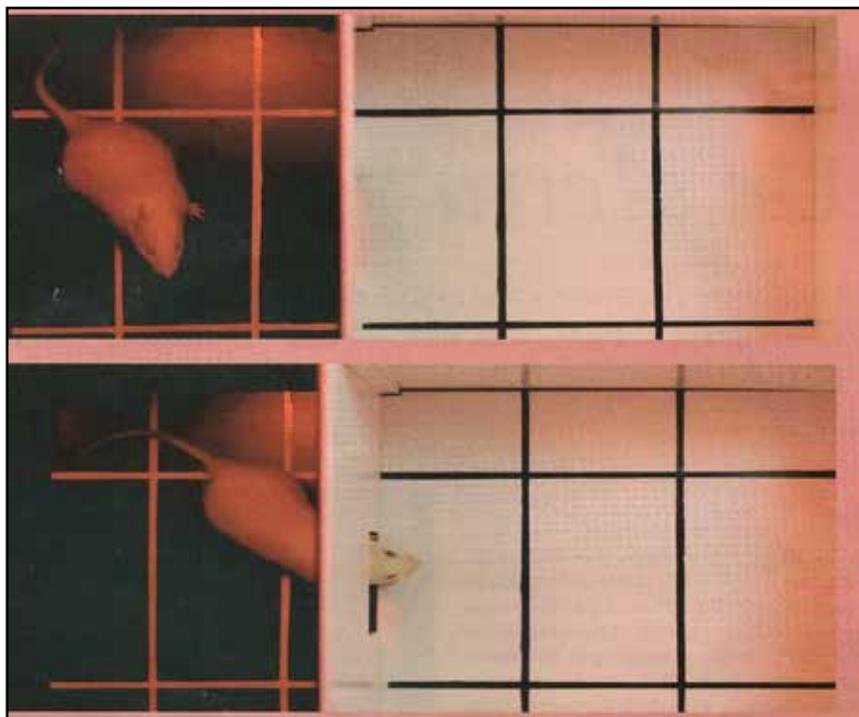


Figura 4: Ratas adolescentes siendo evaluadas en un laberinto de transición luz-oscuridad. Este aparato permite evaluar el efecto ansiolítico del alcohol y otras drogas de abuso. Normalmente los animales permanecen casi todo el tiempo de la prueba en el sector negro de la caja. Las drogas con efectos ansiolíticos o anti-ansiedad, como el alcohol, incrementan el tiempo de permanencia y la exploración del sector blanco. Fotografía publicada originalmente en: Revista Aquí Vivimos, Revista de publicación mensual por suscripción para los clientes de Tarjeta Naranja. Agosto de 2011. Nota "Rata de Laboratorio".

tanto en forma aguda como crónica (Acheson y cols., 1998) por lo que son menos capaces de emitir juicios objetivos sobre las consecuencias del consumo y de regularlo. Evidencia recogida en modelos animales indica que el alcohol impide la formación de “potenciación a largo plazo” (PLP) entre las sinapsis del hipocampo, una estructura clave para el almacenamiento de memorias a largo plazo (White y Swartzwelder, 2005). La PLP es una modificación física que se produce en neuronas que están participando en procesos de aprendizaje y memoria. (Wayner y cols., 2001).

Por el contrario, los adolescentes

parecen ser más sensibles a los efectos de facilitación o “lubricación social” del alcohol (Monahan y Lannutti, 2000). Esto es muy importante, ya que el alcohol es muy buscado por su capacidad para facilitar las interacciones sociales y disminuir sentimientos de ansiedad social. Estos efectos de facilitación también han sido estudiados en animales mediante el denominado “test de la diada” que evalúa la calidad de la interacción social cuando dos ratas interactúan libremente en una caja similar a la de alojamiento, midiendo conductas como seguimiento del compañero, contacto social, sometimiento, huida, investigación social, entre otras. Cuando los ani-

males adolescentes reciben alcohol en esta situación son mucho más proclives de acercarse al compañero y pasar tiempo con él. Los animales adultos no sólo son relativamente insensibles a estos efectos de facilitación sino que cuando reciben dosis elevadas de alcohol, que no afectan a los adolescentes, responden alejándose del compañero y tienen menos conductas de juego con él (Varlinskaya y Spear, 2002).

Cuando los roedores ratas reciben un sabor muy saliente, como agua con sal o con azúcar, mientras están experimentando los efectos de la intoxicación con una dosis alta de alcohol, es muy probable que lue-

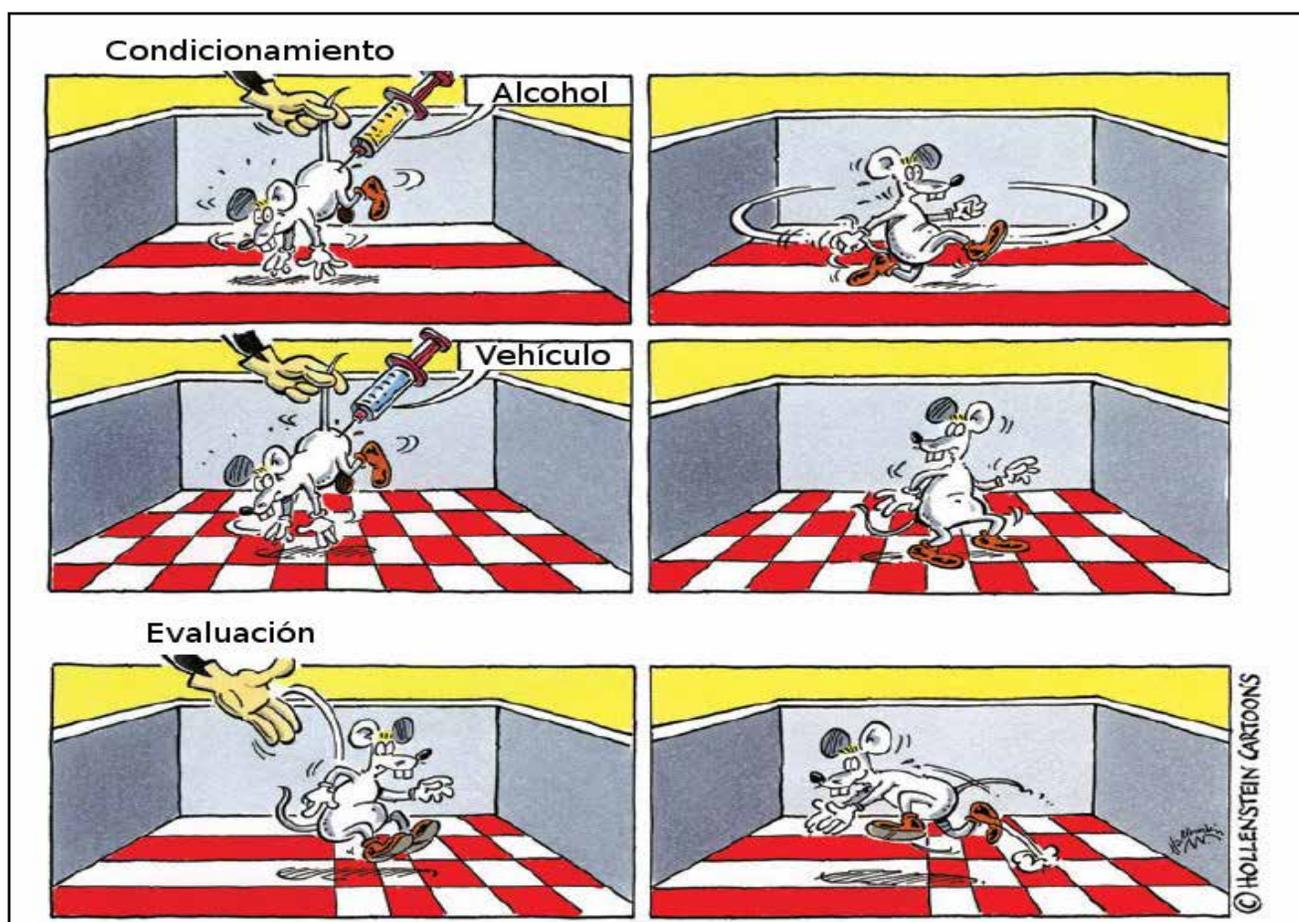


Figura 5: Descripción esquematizada de un condicionamiento de preferencia al lugar, procedimiento utilizado en investigación pre-clínica para la evaluación de propiedades motivacionales o reforzantes de las drogas de abuso. Cuando el sujeto experimental tiene la opción de entrar a un ambiente donde experimentó los efectos reforzantes del alcohol, o entrar en otra donde sólo recibió una solución neutra, usualmente pasará más tiempo en la primera. Adaptado de: Sanchis-Segura C, Spanagel R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol* 11: 2-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00012.x>

go rechacen ese sabor. El grado de rechazo es tomado como índice de cuan aversiva o negativa fue la intoxicación. La lógica subyacente es que el sabor ha adquirido el valor de una señal negativa o de peligro. Paralelamente, si los roedores tienen la opción de entrar a una caja donde experimentaron los efectos positivos, placenteros del alcohol, o de entrar en otra donde sólo recibieron una solución neutra, usualmente pasarán más tiempo en la primera. Estos procedimientos se conocen como aversión adquirida al sabor (AAS) y condicionamiento de preferencia al lugar (CPL), respectivamente, y son dos de las formas de evaluación de efectos motivacionales de drogas más conocidas (Pautassi y cols., 2009). La Figura 5 describe de manera gráfica el CPL mediante una caricatura adaptada de Sanchis-Segura y Spanagel (2006).

Cuando ratas adultas y adolescentes reciben alcohol en estos procedimientos, exhiben resultados muy divergentes. En tanto que los adolescentes retornan al lugar o ambiente donde recibieron alcohol (siempre en comparación con un grupo de pares controles que es expuesto a las mismas manipulaciones pero no recibe alcohol) los adultos pasan tanto tiempo en dicha caja como en otra alternativa, donde recibieron una solución inocua (e.j. agua). Es decir, los adolescentes, pero no los adultos, exhiben condicionamiento de preferencia al lugar inducido por el alcohol (Pautassi y cols., 2008). Cuando nos focalizamos en la otra cara de la moneda, en los efectos displacenteros o aversivos del alcohol, la evidencia es aún más concluyente. Si bien los adolescentes pueden exhibir rechazo por un gusto o sabor que precedió la intoxicación con alcohol, requieren dosis que son hasta dos veces más elevadas que las que inducen aversión en los adultos (Vetter-O'Hagen

y cols., 2009). También se ha observado que la aversión condicionada al sabor inducida por otras drogas (ej., cocaína, anfetamina, nicotina) es más tenue en ratas adolescentes que en adultas (Schramm-Sapyta y cols., 2006)

Otro efecto aversivo del alcohol y potencialmente letal cuando se da en individuos con ciertos tipos de inmunodeficiencias, es la brusca caída en la temperatura corporal que se produce luego de ingerir cantidades incluso moderadas de alcohol. Muchos trabajos han observado que este efecto es clave en la percepción hedónica del alcohol: aquellos sujetos que sufren más la hipotermia indican que la intoxicación fue más displacentera (Cunningham y cols., 1992). Los infantes y adolescentes jóvenes son llamativamente poco sensibles a estos efectos del alcohol. Como se apreció en un trabajo ya clásico, 40 minutos después de recibir alcohol las ratas adultas y las adolescentes tardías exhibieron una caída de casi dos grados centígrados en su temperatura corporal, en tanto que la caída de temperatura en ratas infantes o en aquellas que recién ingresaban en la adolescencia no alcanzó ni siquiera el grado centígrado (Silveri y Spear, 2000).

Si bien hemos mencionado principalmente evidencia sobre efectos farmacológicos y comportamentales, es importante mencionar que el cerebro adolescente se encuentra en un proceso de cambio: desaparecen sinapsis, la mielinización (la grasa que rodea las neuronas y hace más efectiva la conducción nerviosa) aumenta y se reduce la tasa relativa de sustancia gris en sectores como corteza prefrontal y el haz procesencefálico medial, las cuales regulan procesos de planificación de la conducta y de recompensas. El alcohol podría alterar estos procesos de cambio. Por ejemplo, en un traba-

jo se observaron alteraciones en el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatérgico en ratas que habían recibido alcohol de una manera que mimetiza el consumo intensivo de los adolescentes humanos. Estas ratas luego también incrementaron su consumo de alcohol al llegar a la adultez (Pascual y cols., 2009). El consumo intensivo, concentrado de alcohol, causa neurotoxicidad y muerte neuronal y hay algunas evidencias de que cuanto más joven el sujeto que consume mayor la neurotoxicidad. Un trabajo realizado por investigadores argentinos observó una significativa muerte de neuronas en amígdala central, área asociada al procesamiento del miedo, luego de la administración de una dosis relativamente elevada de alcohol (Balaszczuk y cols., 2011). Esta neurotoxicidad inducida por el alcohol fue mucho mayor en ratas de 7 ó 15 días de edad que en individuos mayores.

En conjunto, estos resultados indican que los adolescentes exhiben un patrón idiosincrático de respuesta hacia el alcohol. Son marcadamente resistentes a los efectos negativos del consumo que funcionan como barreras naturales para limitar la progresión en el consumo y, por el contrario, son más sensibles a efectos que facilitan el mantenimiento, progresión y escalada en la ingesta, como son el aumento en las interacciones sociales bajo estado etílico y la percepción de efectos placenteros y de reducción de ansiedad. Este patrón de respuesta constituiría un factor de vulnerabilidad para que los adolescentes se involucren en trayectorias de consumo problemático. Estas diferencias neurobiológicas y comportamentales explicarían, potencialmente, el fenómeno de debut temprano (i.e., cuánto antes el inicio del consumo, mayores las posibilidades de abuso y dependencia) ya

que este patrón de vulnerabilidad sería menos relevante a medida que la persona madura.

■ CONCLUSIONES FINALES

Las investigaciones epidemiológicas y pre-clínicas indican que el consumo de alcohol comienza significativamente por debajo de la edad legal, entre los 8 y los 12 años (Pilatti y cols., 2013a). Este consumo no es inocuo y puede llevar a consecuencias negativas inmediatas, entre las que se encuentran problemas académicos, conducta sexual no deseada, accidentes, etc. Las consecuencias a medio y largo plazo son aún más serias: los sujetos que comienzan a tomar alcohol temprano en la vida tienen más posibilidades de desarrollar abuso y dependencia al alcohol que aquellos que comienzan hacia al final de la adolescencia o en la adultez (Pilatti y cols., 2013b). Los resultados obtenidos hasta el momento no son concluyentes en relación a si ambos fenómenos mantienen una relación causal. Inicio temprano y alcoholismo posterior podrían responder, por ejemplo, a un factor de riesgo genético común.

Varios indicios, sin embargo, sugieren que una vez iniciado el consumo de alcohol el adolescente podría continuar y escalar en dicho consumo con una rapidez mucho mayor que en el adulto. Los adolescentes parecen ser insensibles a varios de los efectos (ej., sedativos, hipnóticos, de inducción de malestar gástrico) que, en el adulto, sirven como barreras para naturalmente frenar los episodios de consumo excesivo. Por el contrario, los jóvenes percibirían el consumo de alcohol como más placentero y el mismo facilitaría la interacción con sus compañeros, procesos ambos que retroalimentarían positivamente

la conducta de consumo de esta droga. A su vez, la probabilidad de consumo en adolescentes está modulada por exposiciones aún más tempranas, durante la vida pre-natal y también, si bien no fue revisado en extenso en este trabajo, durante la lactancia (Molina y cols., 2000). En ese sentido, la exposición a alcohol en diferentes estadios del desarrollo facilita la exposición en períodos posteriores e incrementa la posibilidad que el sujeto escale en su consumo y se involucre en trayectorias de consumo de riesgo. Este fenómeno de exposición repetida, que deriva en vulnerabilidad incrementada por el consumo de alcohol ha sido denominada "generador de alcoholismo" (Miller y Spear, 2006) y pone de manifiesto la importancia de la perspectiva evolutiva y de desarrollo para entender el consumo patológico de sustancias. La adicción es considerada ahora un trastorno del desarrollo con etiología temprana.

Parece relevante, por lo tanto, que se acentúen las medidas que tienden a demorar el inicio del consumo de alcohol en los menores y de regular la venta de bebidas alcohólicas en esta población. No todos los adolescentes que se inician al consumo desarrollan problemas con el alcohol ni todos aquellos que lo hacen exhiben las mismas trayectorias de consumo. Es importante, por lo tanto, diferenciar grupos o poblaciones que se encuentren particularmente en riesgo de desarrollar problemas con el alcohol. Los resultados parecen indicar que aquellos que exhiben un inicio temprano en el consumo y que perciben el estado inducido por el alcohol como más apetitivo y menos aversivo, estarían especialmente en riesgo. Otros factores de vulnerabilidad, sobre los que no nos hemos detenido en este trabajo, son las expectativas hacia los efectos del consumo y también

factores de personalidad, como la extraversión y la búsqueda de sensaciones (Malmberg y cols., 2012). El identificar subpoblaciones (i.e., "fenotipos") que exhiban predisposición por el consumo exacerbado de alcohol durante la adolescencia permitiría el diseño y evaluación de medidas especialmente dirigidas a grupos de riesgo.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Acheson SK, Stein RM, Swartzwelder HS. (1998). Impairment of semantic and figural memory by acute ethanol: Age-dependent effects. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 1437-1442.
- Alderete E, Kaplan CP, Nah G, Pérez-Stable EJ. (2008). Problems related to alcohol drinking among youth in Jujuy, Argentina. *Salud Publica Mex* 50: 300-307.
- Baer JS, Barr HM, Bookstein FL, Sampson PD, Ann P. (1998). Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *J Stud Alcohol* 59: 533-543.
- Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. (2003). A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry* 60: 377-385.
- Balaszczuk V, Bender C, Pereno GL, Beltramino CA. (2011). Alcohol-induced neuronal death in central extended amygdala and pyriform cortex during the postnatal period of the rat. *Int J Dev Neurosci* 29: 733-742.
- Brown SA, McGue M, Maggs J, Schulenberg J, Hingson R, Swartzwelder

- der S, Murphy S. (2008). A developmental perspective on alcohol and youths 16 to 20 years of age. *Pediatrics*, 121 Suppl: S290–310.
- Cabrerizo S, Docampo PC. (2010). Alcohol y mezcla de fármacos: modalidad de abuso frecuente. *Arch Argent Pediatr* 108: 111–113.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 5335–5340.
- Camarini R, Pautassi R, Méndez M, Quadros IM, Souza-Formigoni ML, Boerngen-Lacerda R. (2011). Behavioral and neurochemical studies in distinct animal models of ethanol's motivational effects. *Curr Drug Abuse Rev* 3: 205–221.
- Cunningham CL, Niehus JS, Bachtold JF. (1992). Ambient temperature effects on taste aversion conditioned by ethanol: contribution of ethanol-induced hypothermia. *Alcohol Clin Exp Res*, 16: 1117–1124.
- DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, Ogborne AC. (2000). Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry* 157: 745–750.
- Doremus TL, Brunell SC, Rajendran P, Spear LP. (2005). Factors influencing elevated ethanol consumption in adolescent relative to adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 1796–1808.
- Ducci F, Goldman D. (2008). Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction* 103: 1414–1428.
- Duranceaux NCE, Schuckit MA, Eng MY, Robinson SK, Carr LG, Wall TL. (2006). Associations of variations in alcohol dehydrogenase genes with the level of response to alcohol in non-Asians. *Alcohol Clin. Exp. Res* 30: 1470–1478.
- Fabio MC, Nizhnikov ME, Spear NE, Pautassi RM. (2013). Binge ethanol intoxication heightens subsequent ethanol intake in adolescent, but not adult, rats. *Dev Psychobiol* 2 (21101).
- Fuentes-Almendras M, Mora-Ripoll R, Dijk A, Domínguez-García A, Salleras-Sanmartí L. (1999). Alcohol consumption among high school students in Barcelona, Spain. *J Stud Alcohol* 60: 228–233.
- Grant BF, Dawson DA. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 9: 103–110.
- Huot RL, Thrivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky, PM. (2001). Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 366–373.
- Hutson JR, Magri R, Gareri JN, Koren G. (2010). The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis. *Ther Drug Monit* 32: 311–317.
- Lad PJ, Shoemaker WJ, Leffert HL. (1984). Developmental changes in rat liver alcohol dehydrogenase. *Dev Biol* 105: 526–529.
- Malmberg M, Kleinjan M, Vermulst AA, Overbeek G, Monshouwer K, Lammers J, Engels RC. (2012). Do substance use risk personality dimensions predict the onset of substance use in early adolescence? A variable- and person-centered approach. *J Youth Adolesc* 41: 1512–1525.
- March SM, Abate P, Molina JC. (2013). Acetaldehyde involvement in ethanol's postabsorptive effects during early ontogeny. *Front Behav Neurosci* 7: article 70.
- Miller MW, Spear LP. (2006). The alcoholism generator. *Alcohol Clinical Exp Res* 30: 1466–1469.
- Molina JC, Pepino MY, Johnson J, Spear NE. (2000). The infant rat learns about alcohol through interaction with an intoxicated mother. *Alcohol Clin Exp Res* 24: 428–437.
- Monahan J, Lannutti P. (2000). Alcohol as social lubricant. *Human Commun Res* 26: 175–202.
- Mota N, Alvarez-Gil R, Corral M, Rodríguez Holguín S, Parada M, Crego A, Caamaño-Isorna F, Cadaveira F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gac Sanit* 24: 372–377.
- Pascual M, Boix J, Felipe V, Guerri C. (2009a). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J Neurochem* 108: 920–931.
- Pautassi RM, Nizhnikov ME, Spear NE. (2009). Assessing appetitive, aversive, and negative ethanol-

- mediated reinforcement through an immature rat model. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33: 953–974.
- Pautassi RM, Myers M, Spear LP, Molina JC, Spear NE. (2008). Adolescent but not adult rats exhibit ethanol-mediated appetitive second-order conditioning. *Alcohol Clin Exp Res* 32: 2016–2027.
- Pedersen W, Skrondal A. (1998). Alcohol consumption debut: predictors and consequences. *J Stud Alcohol* 59: 32–42.
- Pilatti A, Godoy JC, Brussino SA, Pautassi RM. (2013a). Patterns of substance use among Argentinean adolescents and analysis of the effect of age at first alcohol use on substance use behaviors. *Addict Behav* 38: 2847–2850.
- Pilatti A, Godoy JC, Brussino S, Pautassi RM. (2013b). Underage drinking: Prevalence and risk factors associated with drinking experiences among Argentinean children. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 47: 323–31.
- Plant MA, Orford J, Grant M. (1989). The effects on children and adolescents of parents' excessive drinking: an international review. *Public Health Rep* 104: 433–442.
- Quertemont E, Grant KA, Correa M, Arizzi MN, Salamone JD, Tambour S, Aragon CM, McBride WJ, Rodd ZA, Goldstein A, Zaffaroni A, Li TK, Pisano M, Diana M. (2005). The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 221–234.
- Räihä NC, Koskinen M, Pikkarainen P. (1967). Developmental changes in alcohol-dehydrogenase activity in rat and guinea-pig liver. *Biochem J* 103: 623–626.
- Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charne ME, Foroud TM, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR. (2003). Prenatal alcohol exposure: Advancing knowledge through international collaborations. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 118–135.
- Sanchis-Segura C, Spanagel R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction Biology* 11: 2–38.
- Schramm-Sapyta NL, Morris RW, Kuhn CM. (2006a). Adolescent rats are protected from the conditioned aversive properties of cocaine and lithium chloride. *Pharmacol Biochem Behav* 84: 344–352.
- Silveri MM, Spear LP. (1998). Decreased sensitivity to the hypnotic effects of ethanol early in ontogeny. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 670–676.
- Silveri MM, Spear LP. (2000). Ontogeny of ethanol elimination and ethanol-induced hypothermia. *Time* 20: 45–53.
- Spear LP. (2004). Adolescent brain development and animal models. *Ann N Y Acad Sci* 1021: 23–26.
- Spear NE, Molina JC. (2005). Fetal or infantile exposure to ethanol promotes ethanol ingestion in adolescence and adulthood: a theoretical review. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 909–929.
- Stolle M, Sack PM, Thomasius R. (2009). Binge drinking in childhood and adolescence: epidemiology, consequences, and interventions. *Dtsch Arztebl Int* 106: 323–328.
- Varlinskaya EI, Spear LP. (2002). Acute effects of ethanol on social behavior of adolescent and adult rats: Role of familiarity of the test situation. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 1502–1511.
- Vengeliene V, Siegmund S, Singer MV, Sinclair JD, Li TK, Spanagel R. (2003). A comparative study on alcohol-preferring rat lines: effects of deprivation and stress phases on voluntary alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1048–1054.
- Vetter CS, Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. (2007). Time course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions. *Alcohol Clin Exp Res* 31: 1159–1168.
- Vetter-O'Hagen C, Varlinskaya E, Spear L. (2009). Sex differences in ethanol intake and sensitivity to aversive effects during adolescence and adulthood. *Alcohol* 44: 547–554.
- Wayner MJ, Armstrong DL, Pheelix CF, Wright JW, Harding JW. (2001). Angiotensin IV enhances LTP in rat dentate gyrus in vivo. *Peptides* 22: 1403–1414.
- White AM, Swartzwelder HS. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Dev Alcohol* 17:161-76.
- Zhang J, Casswell S, Cai H. (2008). Increased drinking in a metropolitan city in China: a study of alcohol consumption patterns and changes. *Addiction* 103: 416–423.

■ NOTA:

El autor desea agradecer a la Dra. Angelina Pilatti (UNC-CONICET) por la colaboración brindada durante la confección del manuscrito.

■ GLOSARIO

Benzodiacepinas: Familia de drogas psicotrópicas ampliamente utilizadas en clínica médica y psiquiátrica para los trastornos por ansiedad como, por ejemplo, las fobias. Estas drogas actúan facilitando la neurotransmisión gabaérgica. Poseen, asimismo, efectos de inducción del sueño (i.e., hipnóticos) y de relajación muscular. Si bien son mucho más seguras que otras drogas de similar acción, como los barbitúricos, su administración debe ser rigurosamente controlada para evitar sobredosis y se debe evitar el uso crónico excesivo, ya que pueden generar dependencia. Asimismo, nunca deben ingerirse junto con alcohol ya que potencian riesgadamente los efectos sedativos de este último y aumentan el riesgo de muerte por intoxicación.

Efectos motivacionales del alcohol: El alcohol ejerce muchos efectos fisiológicos, por ejemplo induce cambios en la temperatura corporal. Asimismo, el estado subjetivo inducido por el alcohol es percibido en un gradiente que va de lo placentero o apetitivo a lo displacentero o aversi-

vo. Estos efectos motivacionales son potentes moduladores de la búsqueda y consumo de alcohol.

Dopaminérgico: Las vías dopaminérgicas son rutas de neuronas que transmiten dopamina de una región del cerebro a otra. Las neuronas de las rutas dopaminérgicas tienen axones que corren todo el trayecto de la vía. El citoplasma neuronal o soma produce dopamina, la cual es transmitida a través de los axones que se proyectan hasta los distintos destinos sinápticos. Los cuerpos celulares de los nervios dopaminérgicos en regiones como la sustancia negra suelen ser pigmentados por razón del pigmento negrozco melanina.

Gabaérgico: Se dice de aquello mediado por el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), presente en el tejido cerebral. En el cerebro actúa como neurotransmisor inhibitorio en varios de sus circuitos. Se encuentra en grandes concentraciones en el cerebelo y menores concentraciones en el tálamo e hipocampo. Las alteraciones en estos circuitos gabaérgicos están asociadas con patologías como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Existen tres tipos de receptores de GABA. Unos de acción rápida, re-

ceptores ionotrópicos GABA_A y GABA_C; y otros de acción lenta, los receptores metabotrópicos GABA_B. Entre otras funciones del GABA, una de ellas consiste en la inhibición de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Se ha demostrado que un descenso de GABA junto con un aumento de glutamato coincide con la liberación elevada de GnRH durante la pubertad. Ayuda a la recuperación muscular en deportistas y mejora el sueño junto con la ornitina.

Glutamatergico: El ácido glutámico es el neurotransmisor más abundante del sistema nervioso. Las neuronas glutamatérgicas extienden su acción a lo largo del eje encefalomedular. Dos tercios de las neuronas de la corteza cerebral son glutamatérgicas. Las terminales glutamatérgicas establecen contactos en alta proporción con espinas dendríticas, estructuras sobre las cuales existen mayores indicios de plasticidad morfofuncional y que se asocian a los procesos integrativos más complejos. El papel del ácido glutámico y su disfunción ha ganado importancia en neurología y en psiquiatría, en la medida en que se ha profundizado en el conocimiento sobre su metabolismo, tipos de receptores, transportadores y mecanismos de homeostasis, cuya disfunción puede llevar a muerte neuronal.

ALCOHOL Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA

Palabras clave: consumo de alcohol, toxicidad reproductiva, testículo, estrés oxidativo, acetaldehído, útero.
Key words: alcohol drinking, reproductive toxicity, testis, oxidative stress, acetaldehyde, uterus.

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, incluyendo Argentina, evidenciaron que el abuso del alcohol en la juventud y la adolescencia es un problema de interés y relevancia crecientes. En consecuencia, es de prever que el número de bebedores adultos se incremente en las próximas décadas. El efecto perjudicial del consumo de bebidas alcohólicas en la juventud es particularmente serio si se considera que en lo que concierne a la salud reproductiva, éste es el rango etario más comprometido en ambos sexos. La salud reproductiva de la mujer no es un tema menor teniendo en cuenta el aumento alarmante del consumo de bebidas alcohólicas en la edad relacionada directamente con la ventana de fertilidad. Es importante considerar que debido a las diferencias en el metabolismo del etanol, la mujer, en comparación con el hombre, se encuentra frente a un riesgo mayor de consecuencias negativas asociadas con el consumo de grandes cantidades de alcohol. Se han reportado consecuencias dañinas del abuso de alcohol en la mujer como por ejemplo, un riesgo significativo de infertilidad y un riesgo incrementado para la endometriosis. Otros trabajos concluyeron que la probabilidad de un embarazo exitoso disminuía con el aumento en el consumo de alcohol. Para el hombre, un gran número de estudios epidemiológicos demuestran que el consumo excesivo de alcohol se asocia con la alteración de la producción de testosterona y la atrofia testicular. Los desórdenes reproductivos provocados por el hábito de beber sin duda deben involucrar alteraciones de factores hormonales críticos para el control de las funciones reproductivas y también por la acción tóxica directa del etanol y sus metabolitos en los órganos que forman los sistemas reproductores de ambos sexos.

Epidemiological studies conducted in different countries including Argentina showed that alcohol abuse in the youth and the adolescence is a problem of growing interest and relevance. Consequently, it can be envisaged that the number of adult drinkers will increase in the years to come. The detrimental effect of alcohol consumption on the health of young people is particularly serious when one considers that, with respect to reproductive health, this is the age range more engaged in both sexes. In women, reproductive health of women is not a minor issue considering the alarming increase in drinking at an age directly related to the fertility window. It is important to note that due to differences in the metabolism of ethanol, women, compared with men, are facing an increased risk of negative consequences associated with the consumption of large amounts of alcohol. Harmful consequences of alcohol abuse have been reported in women such as a significant risk of infertility and an increased risk for endometriosis. Other studies concluded that the probability of a successful pregnancy decreased with the increase in the consumption of alcohol. For men, a large number of epidemiological studies evidenced that excessive alcohol consumption is associated with impaired testosterone production and testicular atrophy. Reproductive disorders caused by drinking should certainly involve alterations in critical hormonal factors controlling reproductive functions but also due to the direct toxic action of ethanol and its metabolites in the organs that constitute the reproductive systems of both sexes.

■ RELEVANCIA DEL PROBLEMA

El abuso del alcohol puede tener consecuencias graves, por ejemplo, problemas sociales e intelectuales, enfermedades clínicas, violencia física y sexual (incluyendo relaciones sexuales no deseadas y/o sin protección y con múltiples parejas), incremento de suicidios y homicidios, problemas en la memoria, al-

teraciones en el crecimiento entre otros (World Health Organization, 2011). En la actualidad, el consumo de alcohol comienza a edades cada vez más tempranas. Se ha demostrado que los adolescentes ingieren mayor cantidad de alcohol en menor tiempo en comparación con los adultos, siendo este un fenómeno a escala mundial. Estudios realizados a lo largo de años en EE.UU., reve-

laron una asociación directa entre el beber a edades tempranas (antes de los 14 años) con el desarrollo de alcoholismo en las etapas posteriores y con un mayor porcentaje de sufrir episodios de violencia y accidentes. Las preguntas realizadas en los estudios epidemiológicos en adolescentes concentran la información alrededor de la historia familiar y la vulnerabilidad genética, carac-

■ Leandro Néstor Quintans Gerardo Daniel Castro

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF, MINDEF-CONICET).
CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397, B1603ALO
Villa Martelli, Argentina
Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental,
Universidad Nacional de General San Martín.
25 de Mayo y Francia, B1650HMP San Martín,
Argentina
E-mail: gcastro@unsam.edu.ar

terísticas socioeconómicas, grupos sociales minoritarios, disponibilidad para adquirir alcohol, temperamento y otros factores individuales. Estos cuestionarios llevan a identificar cuales son los grupos específicos en la sociedad que poseen mayor problema con la bebida. Otros estudios consecutivos indicaron que cuatro de cada cinco chicos de colegios secundarios consumían alcohol, dos de cada cinco habían tenido episodios de consumo fuerte (cinco o más tragos seguidos en hombres y cuatro o más en mujeres) en las últimas dos semanas o 30 días según el cuestionario (NIAAA, 2004-2005).

A nivel mundial el consumo *per capita* de bebidas alcohólicas en el año 2005 equivalía a 6,13 litros de alcohol puro, consumido por cada persona de 15 años o más. Una gran parte de este consumo (28,6%, o 1,76 litros por persona) era de fabricación casera y de producción ilegal, es decir el alcohol no registrado. El consumo de bebidas alcohólicas de fabricación casera puede estar asociado con un mayor riesgo

de sufrir daños debido a la presencia de impurezas o contaminantes desconocidos. Existe una gran variación entre los países para el consumo *per capita* (ver figura siguiente) (World Health Organization, 2011).

El consumo fuerte y esporádico de alcohol (“heavy episodic drinking”) es otro patrón que mide el riesgo de consumo de alcohol, ya que se lo asocia con consecuencias serias de mortalidad y morbilidad (World Health Organization, 2011). La Organización Mundial de la Salud define al “heavy episodic drinking” como el acto de beber por lo menos 60 gramos de alcohol puro (un litro y medio de cerveza, medio litro de vino o 150 mililitros de whisky), por lo menos una vez en los últimos siete días. A nivel mundial se detectó que aproximadamente el 11,5% de los bebedores tienen ocasión de presentar al menos un episodio de consumo en la semana, superando en número los hombres a las mujeres en una relación de 4 a 1. Los hombres poseen un consumo de riesgo mucho más elevado en com-

paración con las mujeres en todas las regiones. Aún así, este fenómeno no es despreciable en la mujer. Las figuras 3 y 4 muestran la prevalencia de “consumo fuerte” entre consumidores de cada sexo y son estadísticas basadas en encuestas llevadas a cabo dentro del periodo 1997-2009 (World Health Organization, 2011).

Aunque el uso del alcohol aumenta gradualmente, los programas de tratamiento tienden a enfocarse en los hombres, desplazando las necesidades de las mujeres. El hábito de beber fue tradicionalmente una costumbre asociada al hombre y el control de dicho consumo recaía en la familia (específicamente, la esposa). Esta situación hoy se encuentra modificada, especialmente en la generación de mujeres jóvenes que han aumentado significativamente el consumo de alcohol. Las diferencias entre los géneros se vuelven así cada vez más pequeñas (World Health Organization, 2011).

Uno de los factores a tener en cuenta para entender la suscepti-

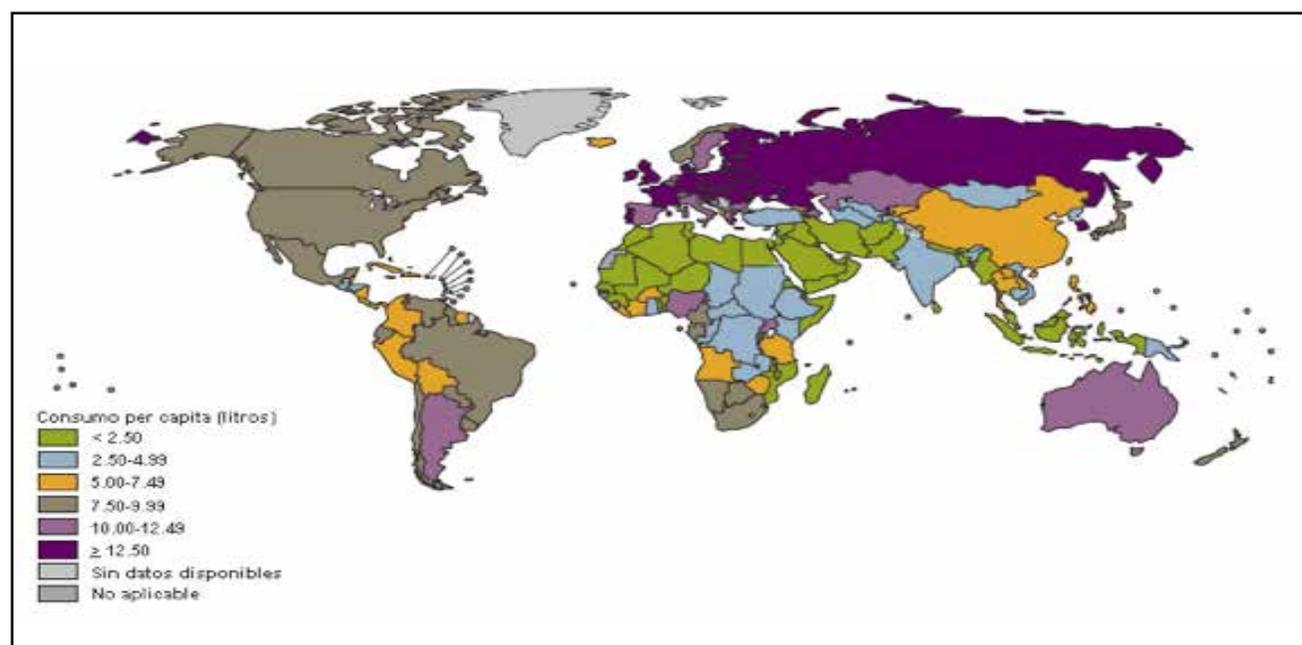
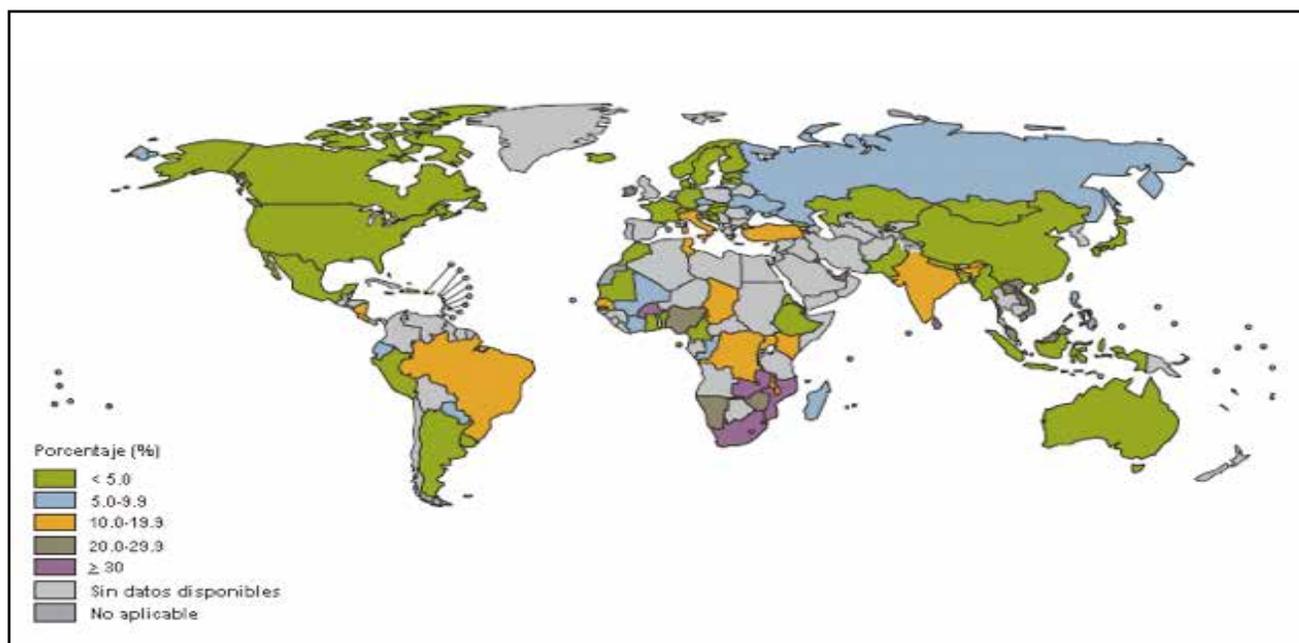
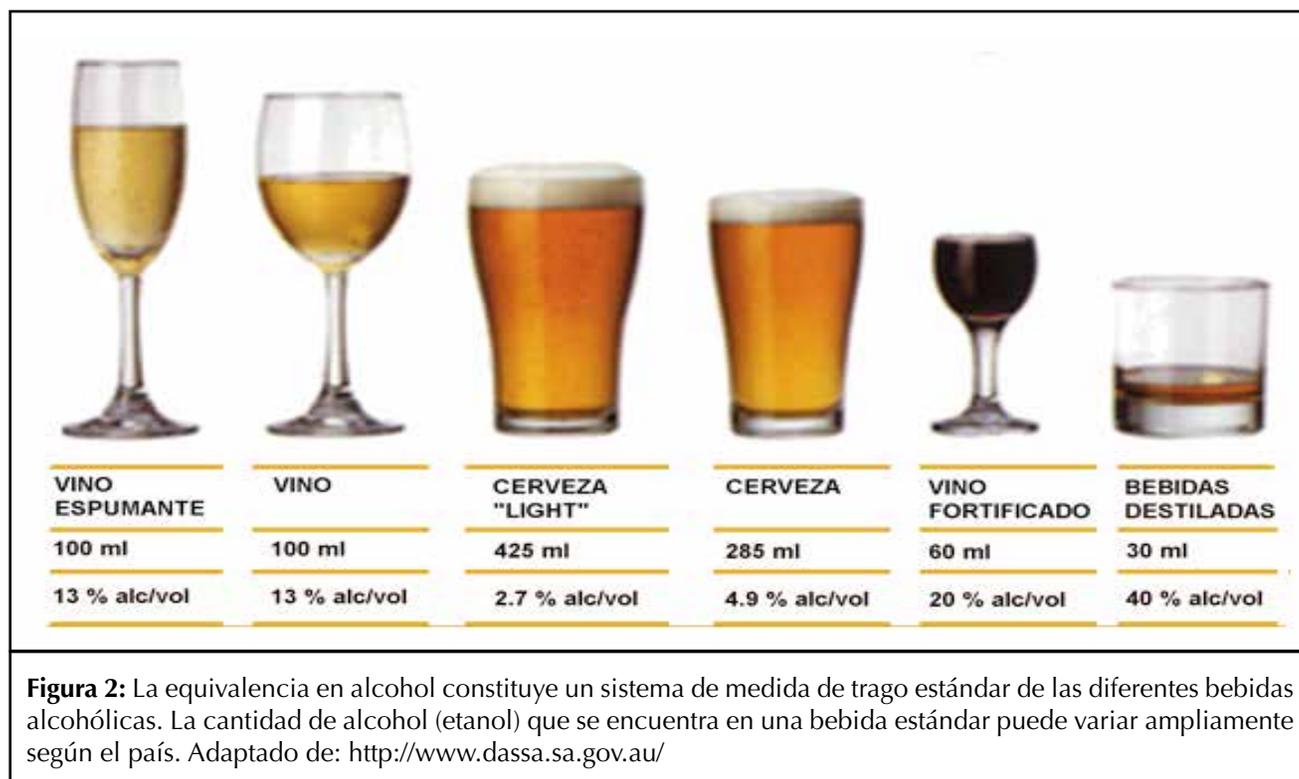


Figura 1: Consumo per capita en el total de adultos mayores de 15 años, en litros de alcohol puro, en el año 2005. Adaptado de: World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press, pág. 4.

bilidad de la mujer al consumo de bebidas alcohólicas es el biológico. La mujer posee menor actividad de enzimas gástricas que el hombre, tiene mayor proporción de grasa corporal (menor volumen de agua para su distribución) y su tolerancia

sobre los síntomas característicos de la "resaca" es más baja. Respecto a las diferencias culturales, en algunos países asocian el consumo agudo y desmedido de alcohol con la demostración de masculinidad, por lo tanto, no se les permite beber a

las mujeres como medida de sometimiento y evitan así la independencia de género. Sin embargo, con el movimiento feminista, las mujeres buscaron ocupar roles tradicionalmente masculinos y aumentaron el consumo de bebidas alcohólicas, con sus



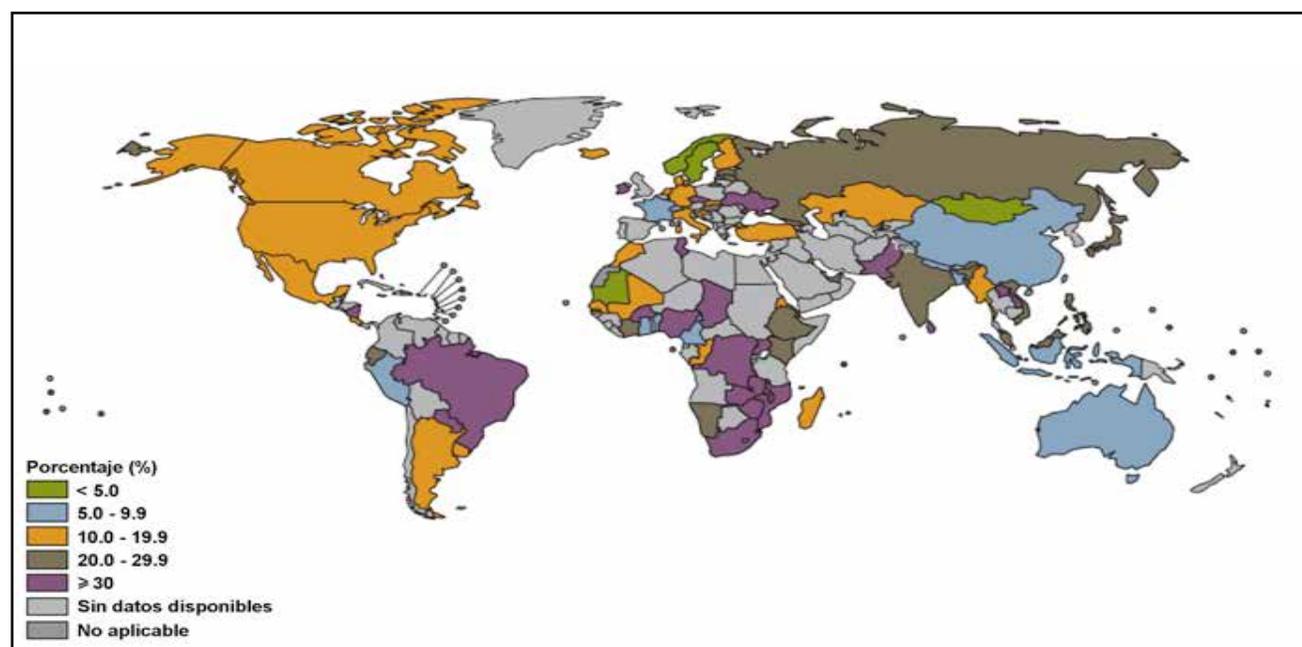


Figura 4: Prevalencia de episodios de consumo fuerte de alcohol en varones, en el año 2004. Adaptado de: World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press, pág. 16.

consecuencias adversas. En algunos casos, los problemas serios relacionados con la bebida se subestiman o se pasan por alto, por provocar mayor escándalo social (World Health Organization, 2011).

Para más, en años recientes ha habido una gran difusión de los efectos aparentemente favorables del consumo moderado de alcohol para la salud a largo plazo; además se argumenta que el uso del alcohol está profundamente integrado en las costumbres sociales y hasta religiosas de muchas sociedades y que la fabricación de alcohol y las industrias vinculadas contribuyen significativamente al empleo y al ingreso de capitales por medio de impuestos. En particular, las políticas de control del alcohol son a veces impopulares, no se cree en su eficacia o no se acepta que los problemas enfrentados sean tan graves como para justificar tales intervenciones, etc.

Reiteradamente, las comunicaciones científicas y también los artículos periodísticos internacionales y locales han señalado el problema

del creciente consumo de bebidas alcohólicas en Argentina especialmente entre los jóvenes y adolescentes.

El efecto perjudicial del consumo de bebidas alcohólicas en la salud de la juventud es particularmente serio si se considera que en lo que concierne a la salud reproductiva, éste es el rango etario más comprometido en ambos sexos. La salud reproductiva de la mujer no es un tema menor teniendo en cuenta el aumento alarmante del consumo de bebidas alcohólicas en un grupo etario más vinculado con la ventana de fertilidad. De los datos que se muestran en este reporte tan completo de la Organización Mundial de la Salud queda demostrado que el consumo de alcohol en nuestro país requiere de un análisis exhaustivo y de la toma de decisiones en relación con las políticas de salud. Podemos observar claramente que Argentina se ubica entre aquellos de más alto consumo, por lo que las consecuencias deletéreas del abuso del alcohol constituyen un problema sanitario de prioridad para las políticas nacionales en temas de sa-

lud. Esto ha sido reconocido explícitamente por el Ministerio de Salud de la Nación a través del Plan Nacer, recientemente implementado, como uno de los problemas a atender en relación con la salud reproductiva de la mujer y la educación de las adolescentes frente al abuso del alcohol (<http://www.plannacer.msal.gov.ar/>).

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, incluyendo Argentina, evidenciaron que el abuso del alcohol en la mujer es un problema de creciente interés. La incidencia aumentada del hábito de beber sobre la salud se observó particularmente en los grupos de mujeres jóvenes. En consecuencia, es de prever que el número de bebedoras adultas se incremente en las próximas décadas. En tal sentido, es importante considerar que debido a las diferencias en el metabolismo del alcohol, la mujer en comparación con el hombre, se encuentra frente a un riesgo mayor de consecuencias negativas asociadas con el consumo de grandes cantidades de alcohol.

El alcohol altera severamente el ciclo menstrual normal, tanto en mujeres como en ratas. Es conocido que la mujer alcohólica presenta una variedad de desórdenes menstruales y reproductivos, desde ciclos irregulares hasta la cesación de la menstruación, ausencia de ovulación, infertilidad y anticipación de la menopausia. Se han reportado consecuencias dañinas del abuso de alcohol en la mujer. Por ejemplo, algunos investigadores estudiaron la causa de infertilidad en 3800 mujeres y reportaron que la ingesta moderada de alcohol estaba relacionada con un riesgo pequeño pero significativo de infertilidad y un riesgo incrementado para la endometriosis. Más aún, otros trabajos concluyeron que la probabilidad de un embarazo exitoso disminuía con el aumento en el consumo de alcohol. Un efecto tóxico sobre las funciones del ovario constituye una de las varias razones para infertilidad. El alcohol también puede afectar la implantación en el desarrollo temprano del blastocisto. Todos estos desórdenes reproductivos provocados por el hábito de beber sin duda involucran alteraciones significativas de factores hormonales críticos. Estas alteraciones incluyen una asociación con niveles aumentados de estrógenos plasmáticos en mujeres pre- y post-menopáusicas y con niveles reducidos de progesterona en mujeres pre-menopáusicas.

Sorprendentemente, no todos los efectos del alcohol sobre los órganos reproductivos y los tejidos asociados pueden explicarse sólo en términos de estas alteraciones endocrinas. La posibilidad de que tanto el alcohol como sus productos de biotransformación estén involucrados en esas alteraciones merece considerarse. Éste parece ser el caso para los efectos tóxicos de la ingesta de alcohol sobre el tejido mamario, la próstata, el testículo, el útero y el ovario.

En relación con el riesgo carcino-

génico, éste constituye una hipótesis relevante para su análisis e interés de estudio en el caso del alcohol y su toxicidad sobre el útero. Después de todo, estamos hablando de la presencia de un metabolito mutagénico, el acetaldehído, en un tejido con baja capacidad para eliminarlo, junto con una condición de estrés oxidativo que puede actuar como un factor de promoción. Varios estudios epidemiológicos han hecho evidente un riesgo aumentado para cáncer cervical, vulvar y vaginal entre las alcohólicas respecto de la población general. Sin embargo, estos hallazgos no se confirmaron en estudios basados en poblaciones en los cuales se ajustaron los factores de confusión. Por su parte, los cánceres de endometrio, cuerpo del útero y de ovario no parecen estar relacionados con el consumo de alcohol.

Los estudios que han evaluado el papel del consumo de alcohol en relación con el riesgo de cáncer de endometrio no han provisto una evidencia clara hasta ahora. Sin embargo no sería prudente descartarla y, de hecho, existe un interés creciente en el estudio de una potencial vinculación epidemiológica entre ambos (Yang y cols., 2011). El análisis del riesgo carcinogénico por alcohol para la próstata se trata separadamente en otro artículo de este número.

■ PRINCIPALES CONTRIBUCIONES A LA COMPRENSIÓN DEL PROBLEMA, DESDE LA INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

Sobre la base de varios estudios, se ha establecido que los efectos nocivos del alcohol están relacionados fundamentalmente con su conversión metabólica en acetaldehído y la promoción de la formación de radicales libres, con su posterior interacción con los componentes críticos de las células e iniciando así las manifestaciones tóxicas (Lieber,

2005). Se han descrito varias enzimas implicadas en la activación del etanol a esos metabolitos tóxicos en diferentes tejidos tanto en seres humanos como en roedores. Estas enzimas actúan en una amplia variedad de tejidos, entre los que se pueden mencionar los tractos aerodigestivo superior y digestivo, el páncreas, el cerebro, testículos, próstata; placenta y mama (Castro y Castro, 2005; Castro y cols., 2006; Díaz Gómez y cols., 2007; Egerer y cols., 2005; Fanelli y cols., 2011; Kapoor y cols., 2006; Maciel y cols., 2004, 2011; Quintans y cols., 2005, 2013). Si se considera el hecho de que el acetaldehído es un carcinógeno y un producto químico fuertemente mutagénico y capaz de reaccionar con muchos componentes celulares como el ADN, las proteínas, los lípidos, el glutatión y otros (Pöschl y cols., 2004; Lieber, 2005) la acumulación de dicho tóxico es relevante como un factor de riesgo. Queda en este punto una pregunta interesante a considerar y es si el hecho que las intoxicaciones repetidas pero espaciadas con dosis altas de alcohol, en un perfil de consumo característico del denominado "binge drinking", podría llevar a la acumulación de alteraciones y lesiones en estos tejidos con un perjuicio de su función si es que no se reparan a tiempo.

La formación *in situ* de acetaldehído y de radicales libres y la susceptibilidad aumentada al estrés oxidativo exhibidas por estos tejidos expuestos crónicamente al etanol son razones lógicas para explicar el daño celular. No solamente porque el acetaldehído es un tóxico mutagénico y carcinogénico sino porque la condición de estrés oxidativo mantenida en el tiempo es una causa demostrada de daño para muchas patologías. Las especies reactivas del oxígeno constituyen un arma de doble filo ya que sirven como moléculas de señalización clave en muchos procesos fisiológicos pero tam-

bién tienen un papel en los procesos patológicos que afectan el tracto reproductivo femenino.

Por ejemplo, estas especies químicas reactivas afectan procesos fisiológicos de la maduración de los ovocitos para el desarrollo del embrión, la fecundación y el embarazo (Agarwal y cols., 2005). Se ha sugerido también que modulan la disminución en la fertilidad con la edad. Desempeñan un papel durante el embarazo y el parto normal y en la iniciación de un parto prematuro. Existe una evidencia creciente sobre los efectos del estrés oxidativo en la reproducción femenina con su participación en la fisiopatología de la preeclampsia, mola hidatiforme, algunos defectos de nacimiento y abortos. Numerosos estudios han demostrado que el estrés oxidativo juega un papel en la fisiopatología de la infertilidad y la reproducción asistida. La utilización de estrategias antioxidantes para el tratamiento de algunas de estas patologías muestra que el papel del estrés oxidativo es relevante y que por lo tanto podría pensarse que cualquier factor exógeno que lo promueva afectará de modo adverso la ocurrencia y el progreso de estas enfermedades. El hábito de beber alcohol evidentemente juega como un factor de peso.

Estudios previos de otros laboratorios habían demostrado que el consumo excesivo de alcohol disminuye la producción testicular de testosterona a través de un efecto directo sobre el testículo y no como consecuencia indirecta de un efecto derivado de la cirrosis hepática que acompaña frecuentemente al alcoholismo o de otros factores (Badr y cols., 1977; Cobb y cols., 1978; Campillo, 2005; Maneesh y cols., 2006). Por otra parte, en varios estudios se había encontrado que el acetaldehído era más potente que el propio alcohol en su capacidad para disminuir la producción de testoste-

rona testicular *in vitro* (Badr y cols., 1977; Cobb y cols., 1978). Esto llevó a distintos autores a imaginar que el acetaldehído podía directa o indirectamente (ej. disminuyendo las defensas antioxidantes provistas por el glutatión y provocando así un proceso de peroxidación de lípidos y proteínas) inhibir las enzimas esteroideogénicas (Rosenblum y cols., 1985; Nordman y cols., 1990; Emanuele y cols., 2001).

Estas hipótesis, no obstante, permanecían pobremente sostenidas debido al muy limitado conocimiento disponible acerca del metabolismo del alcohol a acetaldehído en las distintas fracciones celulares del testículo y si durante esos procesos se generaban o no radicales libres que pudieran iniciar un proceso peroxidativo (Chiao y Van Thiel, 1986; Muroño y Fisher-Simpson, 1987). Este desconocimiento relativo dificultaba apuntar medidas preventivas potenciales o visualizar interacciones nocivas sobre la función reproductiva testicular con otros compuestos presentes fundamentalmente en alimentos o en el ambiente.

En nuestro laboratorio estamos estudiando en un modelo experimental animal el metabolismo del etanol en el útero y el ovario, el testículo y la próstata, comparando con lo que se conoce del metabolismo del etanol en otras localizaciones donde existe una correlación epidemiológica positiva con la ocurrencia de toxicidad (hígado, tracto aerodigestivo superior, mama). Exploramos distintas alternativas para la bioactivación del alcohol a acetaldehído y a radicales libres potencialmente disponibles en estos órganos y como ellos podrían interaccionar con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos y provocar estrés oxidativo. Estas alteraciones podrían, a su vez, inhibir procesos de reparación del daño ocasionado. Se propone que el tejido uterino sería vulnerable al

consumo de alcohol por razones no muy diferentes a las que se postulan para efectos equivalentes en el hígado, el tracto aerodigestivo superior y otros sitios del organismo. Es decir, por la acción del acetaldehído y de los radicales libres generados en su biotransformación. La diferencia estaría determinada, sin embargo, por la presencia de distintas enzimas que bioactivan al alcohol y por la escasa participación o ausencia de mecanismos desintoxicantes de los productos tóxicos que el alcohol genera. Los resultados podrían explicar el daño celular producido por el consumo de alcohol, complementando la acción perjudicial sobre la reproducción que provoca el desbalance hormonal también inducido por el abuso del alcohol en ambos sexos (Castro y Castro, 2005; Quintans y cols., 2005, 2013; Díaz Gómez y cols., 2007; Faut y cols., 2009; Buthet y cols., 2011, 2013).

La presencia de vías metabólicas que generan acetaldehído en estos órganos de la rata, junto con su escasa capacidad para destruirlo a través de la ALDH, sugieren la posibilidad que el metabolito se acumule durante la exposición al etanol. Éste resultó ser el caso en nuestros experimentos, sugiriendo que cualquier acetaldehído producido *in situ* o que llegara a través de la sangre permanecerá lo suficiente como para tener la oportunidad de reaccionar con las moléculas esenciales y así causar efectos perjudiciales. Por ejemplo, los niveles de acetaldehído en el tejido de cuernos de útero se mantuvieron más altos que los plasmáticos por varias horas luego de una intoxicación aguda con etanol. Por su parte, los niveles del etanol alcanzaron un máximo a las tres horas en ambos tejidos y en plasma con concentraciones del mismo orden. El perfil de concentraciones en el cuerno de útero acompañó al plasmático a través del tiempo (Buthet y cols., 2011). Teniendo en cuenta

que la capacidad hepática para generar acetaldehído y para destruirlo es mucho mayor que en útero y que en cualquier otro órgano (Lieber, 2005) se puede deducir que el aporte a través de los niveles plasmáticos medidos desde éste órgano, no debe ser significativo. El acetaldehído no es un compuesto lipofílico y el paso limitante para ese flujo al plasma debe estar al nivel de la ALDH hepática.

Estudios previos de nuestro laboratorio en otras localizaciones del organismo parecen sugerir que este resultado es esperable en aquellos tejidos con una baja capacidad de oxidación para el acetaldehído (Castro y cols., 2008; Quintans y cols., 2013). Con este perfil de intoxicación, que puede asemejarse al de un consumo muy alto pero puntual (del tipo "binge-drinking"), demostramos que el cuerno uterino es capaz de sostener niveles de acetaldehído superiores a los plasmáticos por un tiempo muy prolongado. Como se mencionó anteriormente, se abre así la posibilidad de que esta sustancia pueda ejercer interacciones dañinas con componentes celulares.

Por otra parte, se abre una posibilidad interesante en cuanto al desarrollo de estrategias preventivas frente al daño oxidativo provocado por muchas exposiciones a tóxicos (entre ellos el alcohol), en cuanto se logren identificar sustancias presentes en la dieta o que puedan incorporarse en ella con actividad antioxidante o inhibidora de procesos metabólicos indeseables. Hemos ensayado una variedad muy amplia de compuestos naturales polifenólicos por su actividad inhibidora sobre el metabolismo bioactivante del etanol a acetaldehído, encontrando que algunos son particularmente potentes, como los ácidos elálgico o nordihidroguayarático. El hecho que estas propiedades benéficas contra la toxicidad del alcohol puedan ve-

rificarse también *in vivo* en animales o en humanos es un problema a resolver debido a que la biodisponibilidad de estas sustancias determina las concentraciones efectivas a nivel celular. Consecuentemente, no siempre aquello observado experimentalmente *in vitro* será operativo en una situación real. Esta diferencia puede ser particularmente relevante cuando la fuente de esos compuestos polifenólicos es la dieta. Los polifenoles son abundantes en las frutas, en vegetales y en algunas bebidas derivadas de plantas como el té y, paradójicamente, el vino tinto. También se han hecho intentos de administrarlos mediante formulaciones como suplementos dietarios (Castro y Castro, 2013; Castro y cols., 2013).

El alcohol es una sustancia compleja cuando se la analiza como tóxico. No es solamente su acción *per se* lo que se debe considerar sino también las interacciones con otras sustancias y factores en dos aspectos principales: su capacidad como inductor del metabolismo de otros tóxicos y como una fuente de calorías con las modificaciones metabólicas que esto implica. Por ejemplo, muchos carcinógenos que generan la forma final mutagénica por bioactivación verán incrementada su eficiencia en una situación de co-exposición con el etanol (Díaz Gómez y cols., 2002, 2006). Si a esto se suma el hecho que se está estudiando un tejido regulado principalmente a través de un mecanismo hormonal, el análisis puede tornarse muy complejo. El hábito de fumar provee muchos carcinógenos que se activan por metabolitos inducibles por el alcohol. Sin embargo, el cigarrillo y el riesgo de cáncer de endometrio han mostrado una asociación inversa, particularmente entre las mujeres postmenopáusicas (Yang y cols., 2011) lo cual estaría indicándonos que las interacciones no pueden explicarse solamente en

términos de interferencias mutuas en los metabolismos.

Las sustancias tóxicas pueden afectar la salud reproductiva de la mujer en uno o en varios sitios que incluyen los ovarios, el útero y el sistema neuroendocrino. Paralelamente, los tóxicos pueden afectar la salud reproductiva masculina produciendo alteraciones en los testículos, las glándulas sexuales accesorias y el sistema nervioso central, incluyendo el sistema neuroendocrino. No hay disponible un marcador único de la capacidad reproductiva ni existe consenso acerca de cómo constituir una batería adecuada de variables validadas e interpretables para su uso en investigación y en la clínica. La toxicología experimental se vuelve entonces una de las áreas ineludibles de interés. Determinar que una sustancia es tóxica para el sistema reproductivo femenino es sólo el primer paso y lo que sigue es examinar los mecanismos de esa toxicidad. El modelo experimental con roedores es utilizado comúnmente para el estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo, como un primer paso para extrapolar los resultados obtenidos a la evaluación de riesgo.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal A, Gupta S, Sharma R (2005). Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 11: 641-650.
- Badr FM, Bartke, A, Dalterio, S, Bulger W (1977). Suppression of testosterone production by ethyl alcohol. Possible mode of action. *Steroids* 30: 647-655.
- Buthet LR, Bietto FM, Castro JA, Castro GD (2011). Metabolism of ethanol to acetaldehyde by rat uterine horn subcellular fractions. *Human Exp Toxicol* 30: 1785-1794.

- Buthet LR, Maciel ME, Quintans LN, Rodríguez de Castro C, Costantini MH, Falelli SL, Castro JA, Castro GD (2013). Acetaldehyde content and oxidative stress in the deleterious effects of alcohol drinking to rat uterine horn. *J Toxicol*, en prensa.
- Campillo B (2005). Hormonal responses in alcoholism. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*, Vol. 2. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 979-990.
- Castro GD, Castro JA (2013). Metabolism of ethanol to acetaldehyde in the rat mammary tissue. Inhibitory effects of plant polyphenols and folic acid. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Alcohol, Nutrition and Health Consequences*. New York: Humana Press, pp. 145-154.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA (2008). Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol* 28: 315-321.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA (2006). Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology* 219: 208-219.
- Castro GD, Quintans LN, Maciel ME, Castro JA (2013). Preventive effects of plant polyphenols in the promotion of mammary cancer and testicular damage induced by alcohol drinking. En: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, Eds., *Polyphenols in Health and Disease, Volume 1: Bio-modification and mechanisms of action of polyphenols*. San Diego: Elsevier, pp. 1199-1208.
- Castro JA, Castro GD (2005). Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 1007-1015.
- Chiao YB, Van Thiel DH (1986). Characterization of rat testicular alcohol dehydrogenase. *Alcohol Alcohol* 21: 9-15.
- Cobb CF, Ennis MF, Van Thiel DH, Gavalier JS, Lester R (1978). Acetaldehyde and ethanol are direct testicular toxins. *Surg Forum* 29: 641-644.
- Díaz Gómez MI, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro JA, Castro GD (2006). Liver nuclear and microsomal CYP2E1-mediated metabolism of xenobiotics in rats chronically drinking an alcohol-containing liquid diet. *Toxicol Ind Health* 22: 367-374.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli SL, Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD (2007). Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. *J Appl Toxicol* 27: 391-398.
- Díaz Gómez MI, Valles E, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro GD, Castro JA (2002). Alcohol induction of nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. *Teratog Carcinog Mutagen* 22: 139-145.
- Emanuele NV, Lapagli N, Steiner J, Colantoni A, Van Thiel DH, Emanuele MA (2001). Peripubertal paternal EtOH exposure. *Endocrine* 14: 213-219.
- Egerer G, Stickel F, Seitz HK (2005). Alcohol and the gastrointestinal tract. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology, volume 2*. San Diego: Elsevier Academic Press, pp. 557-569.
- Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Delgado de Layño AMA, Bietto FM, Castro JA, Castro GD (2011). Further studies on the potential contribution of acetaldehyde accumulation and oxidative stress in rat mammary tissue in the alcohol drinking promotion of breast cancer. *J Appl Toxicol* 31: 11-19.
- Faut M, Rodríguez de Castro C, Bietto FM, Castro JA, Castro GD (2009). Metabolism of ethanol to acetaldehyde and increased susceptibility to oxidative stress could play a role in the ovarian tissue cell injury promoted by alcohol drinking. *Toxicol Ind Health* 25: 525-538.
- Kapoor N, Pant AB, Dhawan A, Dwivedi UN, Gupta YK, Seth PK, Parmar D (2006). Differences in sensitivity of cultured rat brain neuronal and glial cytochrome P450 2E1 to ethanol. *Life Sci* 79: 1514-1522.
- Lieber CS (2005). Alcohol Metabolism: General Aspects. En: Watson RR, Preedy V, Eds, *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology, Volume 1*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 15-26.
- Maciel ME, Castro GD, Castro JA (2004). Inhibition of the rat breast cytosolic bioactivation of ethanol to acetaldehyde by some plant polyphenols and folic acid. *Nutr Cancer* 49: 94-99.

- Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2011). Inhibition of rat mammary microsomal oxidation of ethanol to acetaldehyde by plant polyphenols. *Human Exp Toxicol* 30: 656-664.
- Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM (2006). Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol* 50: 291-296.
- Murono EP, Fisher-Simpson V (1987). Microsomal ethanol-oxidizing system in purified rat Leydig cells. *Biochim Biophys Acta* 918: 136-140.
- NIAAA (2004-2005). The scope of the problem. *Alcohol Res Health* 28: 111-120.
- Nordmann R, Ribiere C, Rouach H (1990). Ethanol induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol Alcohol* 25: 231-237.
- Pöschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK (2004). Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc* 63: 65-71.
- Quintans LN, Castro GD, Castro JA (2005). Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. *Arch Toxicol* 79: 25-30.
- Quintans LN, Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2013). Acumulación de acetaldehído y estrés oxidativo en testículo luego de la intoxicación alcohólica en ratas. *Acta Bioquím Clin Latinoam*, en prensa.
- Rosenblum E, Gavalier JS, Van Thiel DH (1985). Lipid peroxidation: a mechanism for ethanol-associated testicular injury in rats. *Endocrinology* 116: 311-318.
- World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press.
- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2013). *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer*. Available at <http://www.dietandcancerreport.org>.
- Yang HP, Gierach GL, Danforth KN, Sherman ME, Park Y, Wentzensen N, y cols (2011). Alcohol and endometrial cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer* 128: 2953-2961.

■ GLOSARIO

ALDH (aldehído deshidrogenasa): La principal enzima responsable de la oxidación del acetaldehído, convirtiéndolo en acetato. Constituye el sistema más eficiente para la detoxificación del organismo frente al acetaldehído, metabolito tóxico del etanol.

Binge drinking: También referido como "heavy episodic drinking". Término en idioma inglés para referirse al consumo de bebidas alcohólicas con la intención primordial de intoxicarse por el consumo excesivo de alcohol en un período de tiempo corto. Es una especie de forma de beber adrede que se ha vuelto muy popular en varios países de todo el mundo (incluido el nuestro) y ocurre frecuentemente en situaciones de socialización, ya que a menudo se hace en grupo.

Blastocisto: Un blastocisto es un embrión de 5 ó 6 días de desarrollo que presenta una estructura celular compleja formada por aproximadamente 200 células. La fase de blastocisto es el estadio de desarrollo previo a la implantación del embrión

en el útero materno.

Estrés oxidativo: El estrés oxidativo es una condición causada por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. En el ser humano, el estrés oxidativo estaría involucrado en muchas enfermedades, como la aterosclerosis, la enfermedad de Parkinson, intoxicaciones de distinto tipo, periodontitis y la enfermedad de Alzheimer y también puede ser importante en el envejecimiento. Sin embargo, las especies reactivas de oxígeno son beneficiosas, ya que son utilizadas por el sistema inmunitario como un medio para atacar y matar a los patógenos o participan en procesos de señalización celular (actúan como mensajeros químicos).

Mola hidatiforme: Se utiliza este término para referirse concretamente a un trastorno del embarazo, caracterizado por la presencia de un crecimiento anormal que contiene un embrión no viable implantado y proliferante en el útero. La conducta es terminar el embarazo lo más pronto se haya hecho el diagnóstico debido al alto riesgo que aparezca una forma de cáncer llamado coriocarcinoma.

Preeclampsia: La preeclampsia es una complicación médica del embarazo también llamada toxemia del embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo; está asociada a elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria). Debido a que la preeclampsia se refiere a un cuadro clínico o conjunto sintomático, en vez de un factor causal específico, se ha establecido que puede haber varias etiologías para el trastorno.

El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

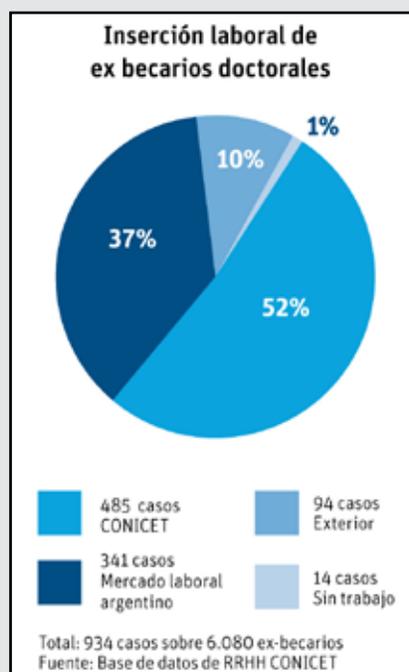
En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publicoprivado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.



Programa +VALOR.DOC

Sumar doctores al desarrollo del país

A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral

El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa www.masVALORDoc.conicet.gov.ar.

CONSUMO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LOS CÁNCERES DE MAMA Y PRÓSTATA. UN ASPECTO MENOS CONOCIDO DE LA TOXICIDAD DEL ETANOL

Palabras clave: alcohol, cáncer, próstata, mama, acetaldehído.
Key words: alcohol, cancer, prostate, mammary tissue, breast, acetaldehyde.

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo más importantes para los cánceres humanos. Las localizaciones del organismo asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, hígado, mama, colon, recto y con distinto grado de incertidumbre, estómago, próstata y pulmón. Se analiza aquí el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las etapas del proceso de iniciación y promoción. Se hace énfasis en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno y carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol y de especies reactivas de oxígeno. Estudios recientes de nuestro laboratorio han encontrado nuevas vías metabólicas para la generación in situ de metabolitos reactivos del etanol, en mama y próstata de rata y la ocurrencia de un daño celular asociado. Además de su acción directa, el efecto del consumo de alcohol se extiende sobre la activación de otros carcinógenos ambientales, su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmune y en la progresión del proceso carcinogénico. Se plantean estrategias preventivas, más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, que involucran sustancias protectoras presentes en la dieta.

In addition to smoking and diet, alcohol drinking is one of the relevant risk factors influencing human cancers. Target organs related to cancer risk by alcohol include the upper aerodigestive tract, liver, breast, colon, rectum and with a minor grade of evidence, stomach, prostate and lung. In this work we analyze the mechanisms involved in alcohol-promoted carcinogenesis both at the initiation and promotion steps. Emphasis is made about the need of activation pathways of ethanol leading to acetaldehyde, that is a mutagenic and carcinogenic compound, and to the stimulation of an oxidative stress process mediated by free radicals derived from alcohol itself and oxygen reactive species. Recent studies from our laboratory have shown the participation of relevant metabolic pathways for the in situ generation of ethanol reactive metabolites in rat mammary and prostate tissues as well as the occurrence of a cell injury process as a consequence. In addition, it is also important to consider that alcohol drinking has a stimulating effect on the activation process of other environmental carcinogens, the ability of acetaldehyde to inhibit DNA repair, that abusive alcohol drinking diminishes significantly the immune response stimulating the promotion and the progression to malignancy. Finally, a mention is made about potential preventive strategies other than alcohol abstinence, involving the action of natural components from diet.

■ CARCINOGENESIS POR ALCOHOL

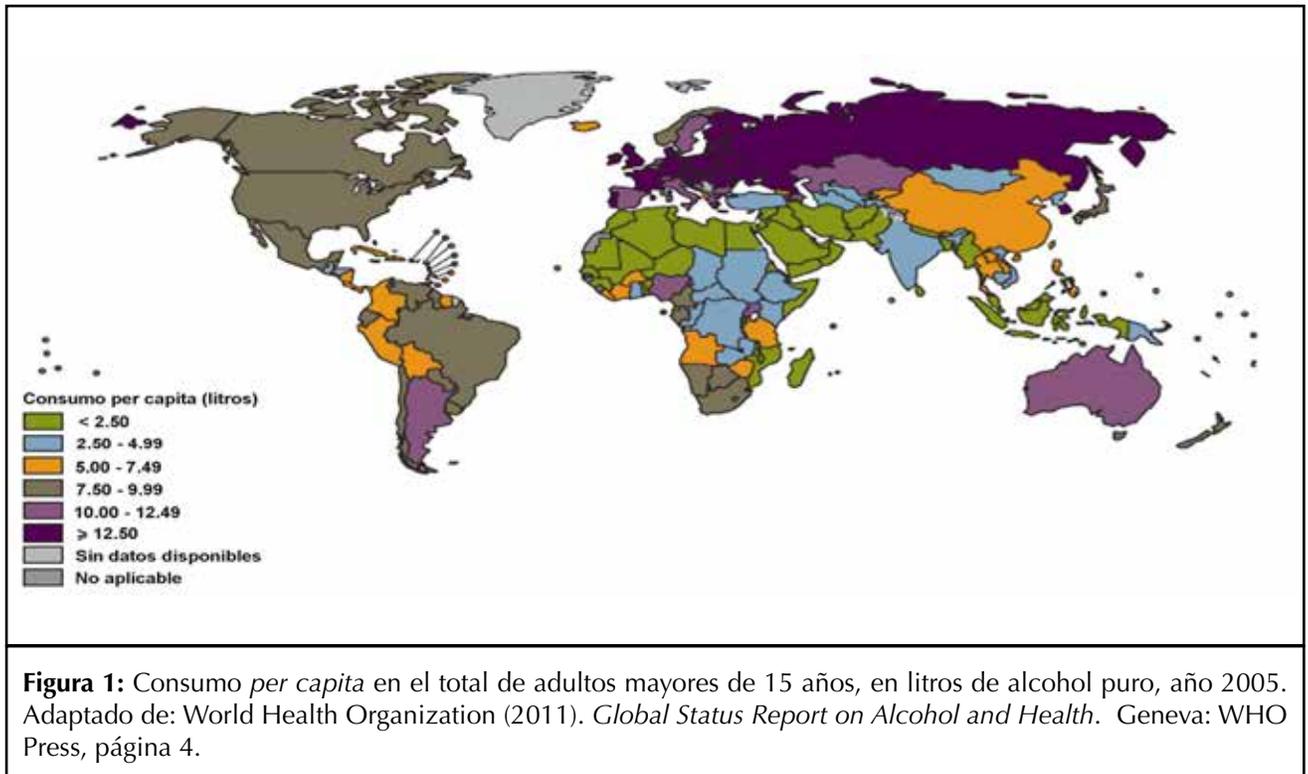
El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país y en gran

parte del mundo. Entre un 80 y un 90% de los cánceres humanos tienen su origen en factores ambientales, entendiendo por medio ambiente humano todo aquello que hace y

constituye el ámbito en el cual el hombre desarrolla su actividad. Los hábitos son a su vez el factor más importante del medio ambiente humano que incide en la generación

■ María Eugenia Maciel Gerardo Daniel Castro

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF, MINDEF-CONICET).
CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397, B1603ALO
Villa Martelli, Argentina
Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental,
Universidad Nacional de General San Martín,
25 de Mayo y Francia, B1650HMP San Martín,
Argentina
E-mail: gcastro@unsam.edu.ar



de cáncer (la dieta, los hábitos de fumar y de consumir bebidas alcohólicas y, lo más importante, las interacciones sinérgicas entre estos factores).

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido parte de la cultura humana por siglos. Además del etanol y el agua, las bebidas alcohólicas pueden también contener una variedad de otros compuestos derivados de la fermentación, la contaminación y del uso de aditivos o sabores. Los productos laterales normales de la fermentación, al contrario que el etanol, son considerados seguros en términos generales pero las bebidas alcohólicas pueden contener contaminantes que han sido evaluados como carcinogénicos por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), por ejemplo, N-nitrosaminas y aflatoxinas. Sin embargo, los contaminantes usualmente están en bajas concentraciones y, a través de las últimas décadas, han sido reducidos aún más, por lo menos en los países desarrollados

(World Health Organization, 2011). El efecto de las bebidas alcohólicas sobre el riesgo humano de cáncer fue revisado por primera vez en las series de Monografías de IARC, en 1988 (Internacional Agency for Research on Cancer, 1988). En ese momento, se concluyó que había evidencia suficiente de carcinogenicidad para los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, esófago e hígado. Posteriormente, una gran cantidad de estudios epidemiológicos exploraron la relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de cáncer en distintas localizaciones. La evidencia publicada para 27 sitios de cáncer fue revisada por un grupo de trabajo reunido en 2007 y esta revisión ha dado origen a un nuevo documento en el cual se incorporó a la glándula mamaria como un sitio blanco de la acción carcinogénica (Internacional Agency for Research on Cancer, 2010).

El etanol es el ingrediente principal de las bebidas alcohólicas y el responsable de los efectos neuro-

farmacológicos por los cuales éstas son consumidas. Los estudios realizados en animales de experimentación no dan una evidencia clara que indique que el etanol por sí mismo pueda inducir cánceres (Mufti y cols., 1989; Mufti, 1991), aunque en la mayoría de los estudios el etanol fue administrado por el lapso de la vida del animal. Podría decirse que el etanol es débil como carcinógeno y esta carcinogenicidad no se expresaría claramente en el corto período de vida del animal.

El acetaldehído, el primer metabolito del etanol producido por el metabolismo oxidativo, es un potente mutágeno y carcinógeno (Obe y Ristow, 1979; Woritersen y cols., 1984, 1985; Dellarco, 1988) pero generalmente se asume que en la célula este metabolito reactivo no puede alcanzar niveles suficientemente altos que pudieran plantear una amenaza carcinogénica. Como el etanol por sí no es considerado un carcinógeno, la relación del alcohol con los cánceres se ha estudiado

principalmente por determinados efectos del etanol en la carcinogénesis inducida por otros compuestos, carcinógenos conocidos (Mufti, 1992).

■ ALCOHOL Y CÁNCER DEL TRACTO AERODIGESTIVO

La investigación experimental indica que el etanol no es cancerí-

geno. Los experimentos con animales sugieren, sin embargo, que administrado por vía oral puede actuar como co-carcinógeno en la promoción del cáncer de esófago y posiblemente también en el del estómago (parte anterior no glandular en la rata). No tendría efecto alguno sobre el cáncer de estómago glandular o el de páncreas. Las evidencias que relacionan al alcohol con el cáncer

colorrectal son conflictivas y no llevan a ninguna conclusión (Doll y cols., 1999).

Las pruebas epidemiológicas demuestran que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral (excepto en las glándulas salivales), de faringe (excepto en la región nasofaríngea) y de laringe. Los riesgos se deben

Tabla I
Cáncer y bebidas alcohólicas: La evidencia disponible.

	Disminuye el riesgo		Aumenta el riesgo	
	Exposición	Localización	Exposición	Localización
Convincente			Bebidas alcohólicas	Boca, faringe y laringe Esófago Colorrectal (hombre) ¹ Mama (pre- y postmenopáusico)
Probable			Bebidas alcohólicas	Hígado ² Colorrectal (mujer) ¹
Limitada - sugestiva				
Improbable efecto sustancial sobre el riesgo	Bebidas alcohólicas (efecto adverso): riñón ³			

1. Los juicios para hombres y mujeres son diferentes debido a que existen pocos datos para las mujeres. El riesgo incrementado sólo es aparente sobre un umbral de 30 g/día de etanol para ambos sexos.

2. La cirrosis es un precursor esencial del cáncer hepático causado por el alcohol. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) ha clasificado al alcohol como un carcinógeno clase I para cáncer hepático. El alcohol *per se* sólo causa cirrosis en presencia de otros factores.

3. La evidencia ha resultado suficiente para juzgar que es improbable que las bebidas alcohólicas tengan un efecto sobre el riesgo de cáncer de riñón e inadecuada para concluir un efecto protector.

Referencia: Boyle y Levin, 2008.

sobre todo a la presencia de etanol y aumentan con el volumen ingerido, incrementan con el hábito de fumar y cada factor multiplica prácticamente el efecto del otro. Cuando no se fuma, los riesgos (en los países desarrollados) son mucho menores a menos que se trate de consumos excepcionalmente grandes. Los riesgos pueden disminuir con una dieta rica en frutas y hortalizas frescas aunque las pruebas al respecto no son concluyentes. No se sabe con certeza si los efectos co-carcinogénicos de las diferentes bebidas alcohólicas dependen únicamente de la presencia de etanol y si no dependen también de su concentración o de la presencia de otras sustancias constituyentes de cada bebida (Doll y cols., 1999; WCRF-AICR, 2007).

La epidemiología señala también que puede haber alguna relación directa entre el consumo de alcohol y el cáncer colorrectal. La relación aparente es moderada en términos cuantitativos pues incluso con un consumo elevado no se llega a duplicar el riesgo relativo. No habría diferencias aparentes entre la susceptibilidad del hombre y de la mujer o entre la localización (colon y recto) o entre los efectos de los distintos tipos de bebidas alcohólicas. La naturaleza de las relaciones observadas sigue siendo dudosa porque puede ser causal pero también debe considerarse algún elemento de confusión debido a la dieta que también aumenta el riesgo de generar la enfermedad.

Se necesita investigación que enfoque su esfuerzo en estudiar si esta relación puede explicarse por la confusión con otros hábitos alimentarios o si hay cooperación entre ambos (Doll y cols., 1999; WCRF-AICR, 2007).

El resultado de las pruebas indica que las bebidas alcohólicas

no provocan cáncer de estómago o de páncreas, aunque no se descarta totalmente esa posibilidad. El alcohol podría incidir en el cáncer de los cardias gástricos y de manera indirecta, al producir pancreatitis crónica (proceso de calcificación) en el cáncer de páncreas. Se carece de pruebas suficientes para llegar a cualquier conclusión (Doll y cols., 1999).

■ EFECTOS DEL ETANOL EN LA INICIACIÓN Y LA PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENESIS

Se sabe que el etanol afecta la composición y el funcionamiento de la membrana celular. Se ha discutido si el etanol tiene efecto sobre la iniciación de la carcinogénesis, ya sea por hacer a los tejidos más sensibles a la acción de un carcinógeno al incrementar la permeabilidad de la membrana celular (Smith y cols., 1971) o por aumentar la concentración intracelular efectiva de los carcinógenos (Arimoto, 1982).

Entre otros mecanismos que podrían influir sobre la iniciación de la carcinogénesis está el efecto del etanol sobre el metabolismo de los carcinógenos. El etanol es un inductor efectivo de las enzimas del citocromo P450 que están involucradas en la activación de una amplia variedad de carcinógenos (Lieber, 2005). El pretratamiento con etanol aumenta el metabolismo de un gran número de fármacos y también de carcinógenos.

En estudios realizados por nuestro laboratorio se reportó la presencia de un sistema metabolizante del etanol en núcleos hepáticos altamente purificados, libres de contaminación con otras organelas (NEMS). Dicho sistema es capaz de metabolizar el etanol a acetaldehído y radicales libres 1-hidroxietilo (1HEt) (Castro y cols., 1998) y en

tales condiciones se verificó la alteración de componentes celulares de la fracción nuclear (Díaz Gómez y cols., 1999). En ratas, este sistema es inducible por la administración crónica de alcohol, incrementándose la capacidad de activar otros xenobióticos como la N-nitrosodimetilamina una (N-nitrosamina), a formaldehído y a metabolitos reactivos que se unen covalentemente a proteínas. La bioactivación de estos xenobióticos a metabolitos reactivos en la cercanía de proteínas nucleares y de ADN puede tener importantes implicancias toxicológicas (Díaz Gómez y cols., 2002).

Por lo tanto, las diferencias en los efectos del etanol sobre la inducción de la carcinogénesis pueden explicarse en términos de su presencia durante o antes de la iniciación de la carcinogénesis. Dado que la probabilidad de exposición simultánea del carcinógeno y el etanol es mucho menor comparada con las exposiciones discontinuas, la probabilidad de aumentar la carcinogenicidad por el consumo de etanol es mucho mayor que la posibilidad de alguno de sus efectos inhibitorios.

Un gran número de observaciones provenientes de la carcinogénesis experimental y de estudios clínicos indican que el alcohol actúa como un promotor de tumores. Varios estudios muestran que el etanol cumple el criterio de algunos promotores de tumores, ya que no puede iniciar la carcinogénesis por sí mismo (Weinstein y cols., 1979), requiere continuas o múltiples exposiciones y parece actuar por encima de una dosis umbral. Entre otros eventos que son críticos para la promoción están los procesos tales como la muerte celular en conjunto con o seguido de estímulos iniciadores y proliferación celular. Varios promotores de tumores actúan asociados con una respuesta de proli-

feración de tejido y la respuesta es la expansión clonal de la población de células iniciadas. El etanol es citotóxico y se sugiere que el daño citotóxico inducido por él puede causar atrofia y/o muerte celular seguida por proliferación celular. Estos eventos facilitan condiciones para inducir a precursores de lesiones asociados con fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis (Lieber, 2005). La cirrosis inducida por ciertos agentes parece favorecer el desarrollo de cáncer hepático primario.

Por lo tanto, la exposición continua a etanol puede conducir a la expansión clonal de células ya iniciadas y a la inducción de lesiones pre-cancerosas asociadas con cánceres relacionados con el alcohol.

Toda esta evidencia sugiere que el consumo de alcohol a largo plazo

favorece el desarrollo de malignidad en lesiones inducidas químicamente. De manera que el alcohol encuadra con un rol en donde lesiones iniciadas por un estímulo carcinogénico son estimuladas luego por una respuesta proliferativa displásica y un posible aumento en la malignidad.

■ HIPÓTESIS SOBRE LOS MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA CARCINOGENESIS POR ALCOHOL

Un mecanismo particularmente atractivo que puede usarse para explicar la acción promotora de tumores por el etanol es mediante la generación de radicales libres. De hecho, existe una amplia evidencia experimental que muestra que una gran variedad de promotores de tumores generan radicales libres. El metabolismo del etanol requiere un

suministro importante de oxígeno, un requerimiento que se encontró por la proliferación del retículo endoplasmático y la inducción del MEOS [(Oxidación Microsomal del Etanol) del inglés: Microsomal Ethanol Oxidation System] (Lieber, 2005). La actividad del MEOS favorece la utilización de nucleótidos reducidos. Un exceso de equivalentes de reducción resulta en la generación de especies reactivas del oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno reaccionan con lípidos del retículo endoplasmático generando productos de peroxidación de lípidos.

Estas observaciones respaldan el argumento de que el consumo de etanol conduce a la peroxidación de lípidos y la generación de radicales libres. Por lo tanto, sobre estas observaciones, se llega a la hipótesis

Tabla II
Mecanismos posibles para la carcinogenicidad de las bebidas alcohólicas.

Mecanismo	Sitios blanco potenciales
<p><i>Evidencia consistente</i> Daño en el ADN por el acetaldehído Niveles de estrógeno incrementados</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago, hígado Mama</p>
<p><i>Evidencia moderada</i> Solvente para otros carcinógenos Producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno Alteración del metabolismo del folato</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago Hígado, ¿otros? Colon y recto, mama, ¿otros?</p>
<p><i>Evidencia débil</i> Daño en el ADN por el etanol Deficiencias nutricionales (ej. vitamina A) Vigilancia inmunológica deprimida Carcinogenicidad de otras sustancias</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago, hígado Cabeza y cuello, ¿otros? Hígado, ¿otros? Cabeza y cuello, esófago, hígado, ¿otros?</p>

Tabla construida sobre una evaluación subjetiva de la consistencia de la evidencia. Adaptado de Boyle y Levin (2008).

de que la capacidad de promoción de los tumores por el etanol en estos casos estaría relacionada con su capacidad para generar radicales libres.

Mientras que la iniciación es un proceso carcinogénico bien definido, que involucra daño mutacional en el material genético, el proceso de promoción no es tan claro. Sin embargo se sabe que la promoción de tumores puede involucrar eventos mutagénicos secundarios.

El etanol podría actuar como un promotor de tumores por causa de una disminución de las enzimas que reparan el ADN y otorgar condiciones favorables para que ocurran eventos mutagénicos secundarios.

La vigilancia inmunológica da al cuerpo herramientas de defensa contra el desarrollo de cáncer. Si una célula transformada escapa a esta vigilancia, aumenta la posibilidad de que se desarrolle un proceso carcinogénico. Por ejemplo, la incidencia de cáncer aumenta cien veces en pacientes con inmunodeficiencia primaria comparado con la población general. Del mismo modo, se conoce desde hace tiempo que los pacientes que están inmunosuprimidos terapéuticamente, por ejemplo, para inhibir el rechazo de injerto en transplantes, tienen un notable aumento de riesgo para desarrollar malignidad (Penn y Starzl, 1972).

La hipótesis de relacionar al alcohol con la supresión del sistema inmune ha sido estudiada por un gran número de investigadores. Tales efectos podrían explicarse en términos del alcohol o de sus metabolitos, directamente por sus efectos citotóxicos sobre las células inmunes o indirectamente a través de disturbios de la función endocrina o a través de cambios inducidos fisio-

lógicamente. También es posible un efecto indirecto debido a la pobre resistencia a infecciones que resulta en el desarrollo neoplásico. Pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas presentan reactividad reducida de la piel a los antígenos comunes (Berenyi y cols., 1974; Snyder y cols., 1978).

El etanol influye en los mecanismos mediados por anticuerpos relacionados con la cirrosis hepática y puede jugar un rol en la tumorigénesis hepática. Se ha asociado el uso de alcohol con la estimulación de anticuerpos de nueva especificidad pero su importancia en patogénesis de enfermedades alcohólicas no es clara (Albano y Vidali, 2009).

Los efectos del alcohol se han estudiado, en su mayoría, por la relación con las enfermedades hepáticas. Cerca del 20% de los alcohólicos crónicos desarrollan hepatitis alcohólica que se caracteriza por necrosis hepatocelular, infiltración de leucocitos polimorfonucleares y hialina alcohólica (cuerpos de Mallory). En el 50 al 67% de los casos, la hepatitis alcohólica progresa a cirrosis. Muchos de los pacientes con cirrosis desarrollan cáncer hepático. No obstante, el cáncer de hígado puede desarrollarse también por el consumo de alcohol independientemente de la cirrosis (Lieber y cols., 1979).

Teniendo en cuenta las observaciones que indican que el etanol actuaría como promotor podemos resumir las siguientes hipótesis de sus efectos sobre la promoción de tumores en:

I. Durante el metabolismo del etanol se generan productos de peroxidación de lípidos y los efectos promotores de tumores del etanol podrían estar relacionados con su habilidad para generar productos de

peroxidación de lípidos.

II. El acetaldehído, por disminuir los niveles de enzimas que reparan el ADN, crea condiciones que son favorables para la ocurrencia de eventos mutagénicos secundarios que son importantes para la promoción de tumores.

III. Otras características del etanol, por ejemplo, sus efectos citotóxicos sobre las células seguido de proliferación celular reparadora provee condiciones críticas para la expansión clonal de células ya iniciadas.

IV. Por causar supresión inmunológica y disfunción de la respuesta inmune, el etanol facilita las condiciones en el medio celular general del organismo, donde la vigilancia inmune esta disminuida y acentúa el proceso de carcinogénesis (Mufti, 1992).

■ CÁNCERES DE MAMA Y DE PRÓSTATA

Los dos tejidos blanco que son más proclives a los tumores malignos, la mama y la próstata, son glándulas exocrinas. Estas consisten en conductos cubiertos por células epiteliales luminales que secretan sustancias dentro de la luz de la glándula para ser dispersadas fuera del cuerpo; componentes del fluido seminal en el caso de la próstata, leche en el caso de la mama. La capa luminal celular está rodeada por una segunda capa de células epiteliales conocidas como células mioepiteliales o del epitelio basal que están en contacto con la membrana basal. Los conductos están entonces rodeados por una mezcla de células de estroma (principalmente células de músculo liso en la próstata), vasos sanguíneos, células neuroendocrinas y, en la mama, tejido adiposo. La glándula – próstata

tica o mamaria – consiste en tales conductos que forman una red de ramificaciones que finalmente se unen para abandonar el cuerpo a través de la uretra o del pezón respectivamente. Casi el 90% de los cánceres de mama y de próstata son adenocarcinomas que surgen en las células epiteliales luminales y el examen histológico revela que la capa basal de células epiteliales se encuentra ausente en la mayoría de los tumores (Bevan, 2005).

Las glándulas mamaria y prostática rudimentarias se forman en respuesta a hormonas durante el desarrollo fetal y permanecen sin cambios hasta el estímulo hormonal de la pubertad, cuando experimentan nuevamente división celular y crecen hasta su tamaño maduro. En el caso de la próstata, aunque se mantengan los altos niveles de testosterona, la próstata deja de crecer y en vez de eso requiere andrógenos para diferenciarse y comenzar su función secretoria. La mama, sin embargo, experimenta crecimiento e involución subsiguiente en cada ciclo menstrual, en respuesta a los niveles fluctuantes de E2 y progesterona. Son las células epiteliales luminales las que se dividen en respuesta a las hormonas esteroides pero este crecimiento no es probablemente una respuesta directa. Durante el crecimiento de la próstata, las células epiteliales no expresan la proteína AR. Lo hacen las células del estroma, y es probable que respondan a la indicación del andrógeno de secretar factores paracrinos causando proliferación de las células epiteliales (Thompson, 2001). En la próstata madura, las células epiteliales por sí mismas expresan el AR, el cual se cree que media la respuesta secretoria. En la mama, sólo el 15-25% de las células epiteliales expresan el ER pero esta fracción en gran parte no se divide y son las células ER negativas circundantes las que se

dividen en respuesta a los estrógenos. De nuevo, se cree que esto es debido a factores paracrinos secretados por las células ER positivas. Los candidatos a ser responsables de los factores paracrinos incluyen miembros de la familia de factores de crecimiento de los fibroblastos. Sin embargo, tanto en mama como en próstata, cuando ocurre un crecimiento maligno en células epiteliales receptor-positivas, esto parece estar regulado directamente por la hormona esteroide y así los patrones de crecimiento receptivo a las hormonas son diferentes de aquellos vistos en el tejido normal.

En las mujeres, hay más evidencia en cuanto al papel que juegan los estrógenos como carcinógenos, no sólo porque las mujeres experimentan variaciones naturales en los niveles hormonales durante la menstruación sino porque es más probable que reciban hormonas exógenas. Los factores de riesgo más conocidos para el cáncer de mama, aparte de los factores genéticos, incluyen la menarca a edad temprana, la menopausia tardía y un primer embarazo tardío. Todos estos poseen el efecto de exponer el cuerpo a ciclos menstruales más ininterrumpidos y así a la influencia de los estrógenos. El embarazo, durante el cual los niveles de progesterona aumentan, es protector frente al cáncer de mama en humanos. Se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales que contienen altas dosis de estrógenos aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama y de útero mientras que aquellos que contienen progesterona sola o muy bajas dosis de estrógenos no tienen ese efecto (e incluso pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, ovario y útero). En estas preparaciones, se cree que la progesterona es “anti-estrogénica” y protectora contra el cáncer de mama y de útero. Por esta razón, las

progestinas están ahora incluidas en los tratamientos de terapia hormonal de reemplazo para mujeres post-menopáusicas (Bevan, 2005).

Los factores dietarios también son una cuestión cuando se está estudiando la epidemiología de los cánceres hormono-dependientes. Tanto el cáncer de mama como el de próstata presentan su incidencia más alta en Occidente y son menos comunes en los países asiáticos como China y Japón. Sin embargo, cuando su incidencia se mide en inmigrantes de países de Oriente a, por ejemplo, Estados Unidos se la encuentra más cercana a los niveles de incidencia occidentales. Se cree que esto se debe por lo menos en parte a la adopción de una dieta más occidental, más alta en grasas insaturadas (carne y productos lácteos) (Boyle y Levin, 2008). Ya que las hormonas esteroides son derivadas del colesterol y que los estrógenos se sintetizan en las células grasas, esto podría alterar el entorno hormonal y promover el cáncer. Un nexo más directo puede ser la reducción relativa en la dieta de sustancias derivadas de la soja que es un componente principal en la dieta oriental. Los fitoestrógenos derivados de la soja pueden ser protectores contra el cáncer de mama y de próstata.

Los efectos carcinogénicos de los estrógenos pueden transcurrir por mecanismos no mediados por receptores. Tanto los estrógenos esteroides como los estrógenos farmacológicos no esteroides tales como el dietilestilbestrol pueden ser convertidos en catecol-estrógenos, sustancias potencialmente mutagénicas debido a su capacidad para promover la formación de aductos de ADN desde sus metabolitos del tipo quinona y también la generación de radicales libres durante su biotransformación (Liehr, 2000). Di-

chos efectos globales pueden causar potencialmente tumores en cualquier tejido, pero los niveles más altos de enzimas metabolizadoras de estrógenos en mama y útero deberían explicar las tasas de malignidad más altas en estos tejidos.

■ CONSUMO DE ALCOHOL, DIETA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el noveno en importancia en el mundo y el primero en incidencia entre los varones en muchos países de Occidente (WCRF-AICR, 2007) (Figura 2). Los factores de riesgo analizados evidenciaron la posible correlación con la dieta. Los estudios epidemiológicos

que intentaron relacionar este cáncer con el consumo alto de bebidas alcohólicas han provisto resultados positivos o conflictivos (Tonnesen y cols., 1994; De Stefani y cols., 1995; Breslow y Weed, 1998; Putnam y cols., 1998; Schuurman y cols., 1999; Dennis y Hayes, 2001; Gong y cols., 2009). Además, algunos estudios epidemiológicos sugieren que el alcoholismo severo podría incrementar significativamente la incidencia de cáncer de próstata (Dennis y Hayes, 2001).

Recientemente, la evidencia epidemiológica sobre alguna correlación entre el hábito de beber y un riesgo mayor para este tipo de

cáncer ha ido aumentando. Se identificaron varios factores de riesgo potenciales pero aun así su etiología permanece desconocida en gran medida (Klein y cols., 2006). Una evidencia considerable sugiere que tanto factores ambientales como genéticos juegan un papel relevante en el origen y evolución del cáncer de próstata. En tal sentido varios autores señalan la importancia de la convergencia entre susceptibilidad genética, predisposición a las infecciones y mecanismos de defensa celular deficientes contra el estrés oxidativo (Albertsen y Grønbaek, 2005; Klein y cols., 2006; Khandrika y cols., 2009; Minelli y cols., 2009).

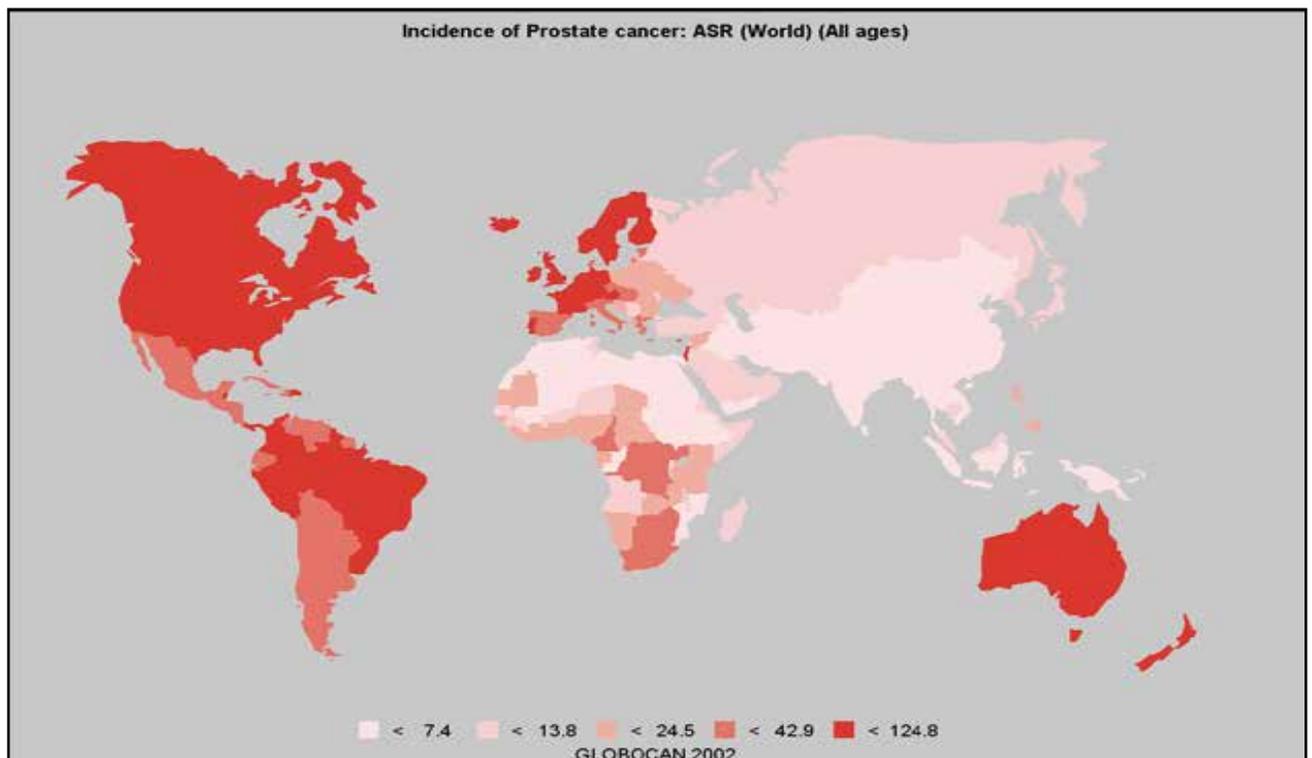


Figura 2: Incidencia de cáncer de próstata (tasa específica por edad) (mundial, todas las edades). Una tasa estandarizada por edad (ASR) es una medida resumen de la tasa que la población tendría si tuviera una estructura de edad estándar. La normalización es necesaria cuando se comparan varias poblaciones que difieren con respecto a la edad, porque la edad tiene una gran influencia en el riesgo de cáncer. El ASR es una media ponderada de las tasas específicas por edad, y los pesos se toman de la distribución de la población en la población estándar. La población estándar más utilizada es la población mundial estándar. La incidencia calculada o tasa de mortalidad luego se llama tasa de incidencia o la mortalidad estandarizada por edad (mundial). También se las expresa por cada 100.000. La población mundial estándar utilizada en este mapa es la propuesta por Segi y modificada por la Doll y colaboradores. La tasa estandarizada por edad se calcula con 10 grupos etarios. El resultado puede diferir ligeramente del calculado utilizando los mismos datos pero categorizados utilizando las franjas de edad de 5 años tradicionales. Referencia: Boyle y Levin, 2008. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/>

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos severos sobre la función reproductiva masculina. Existe una importante cantidad de estudios epidemiológicos que evidencian que ese consumo está asociado con una producción significativamente disminuida de testosterona y atrofia testicular (Adler, 1992; Emanuele y Emanuele, 1998). Resultados equivalentes se han obtenido en animales de laboratorio y en ellos pudo verificarse que una parte importante de esos efectos deriva de acciones directas del etanol sobre los testículos que conducen a reducir la producción de la hormona (Quintans y cols., 2005; 2013). Otro efecto importante del consumo excesivo de alcohol sobre la función reproductiva masculina concierne al daño que produce sobre la función de la próstata. En este caso es muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo por el cual el alcohol produce los efectos dañinos sobre las células epiteliales de la próstata humana y de animales de laboratorio (Castro y Castro, 2005). Esos efectos se han vinculado de algún modo con la incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y su tratamiento y también con la promoción del cáncer de próstata, en el caso de los alcohólicos severos (Castro y Castro, 2005). En efecto, varias revisiones sobre el tema de la HPB muestran que el consumo de alcohol se relacionaba de manera inversa con la incidencia total de HPB (Platz y cols., 1999; Gass, 2002). En el caso de la HPB el alcohol actuaría produciendo muerte celular en las células epiteliales de la próstata y esto explicaría el efecto terapéutico que se logra cuando se lo administra por vía transuretral a pacientes que padecen la HPB (Plante, 2004). La relación potencial entre el consumo de alcohol y la promoción del cáncer de próstata es mucho más compleja y dependiente fundamentalmente de la cantidad de etanol que

se ingiere. Esto ha llevado a conflictos de opinión que varían entre que el consumo de alcohol no conduce a cáncer y otros que sí encuentran una correlación positiva en los alcohólicos severos o en determinadas poblaciones (Castro y Castro, 2005; Gong y cols., 2009). Es importante tener en cuenta en este contexto que la factibilidad para una relación causal en la carcinogénesis química depende habitualmente tanto de factores genéticos como de otros ambientales de exposición al carcinógeno. La probabilidad depende de que exista una razón mecanística plausible que la avale (Breslow y Weed, 1998). En el caso del alcohol considerado como un carcinógeno esa posibilidad proviene de verificar si en la próstata ocurren interacciones entre el etanol y componentes celulares críticos del tejido prostático, de una manera equivalente a lo que se considera involucrado en la génesis de los cánceres que el alcohol promueve en otros órganos. Los procesos involucrados incluyen la metabolización a acetaldehído y a radicales libres, la promoción de estrés oxidativo, las interacciones con componentes celulares relevantes como proteínas, ADN, lípidos y otros (Castro y Castro, 2005; Lieber, 2005; Klein y cols., 2006; Khandrika y cols., 2009; Minelli y cols., 2009).

Estos criterios probaron ser acertados para la comprensión de los mecanismos de la acción carcinogénica del alcohol en el hígado (Garro y Lieber, 1990; Nagy, 2004; Lieber, 2005), el tracto aerodigestivo superior (WCRF-AICR, 2007) y la mama (Castro y cols., 2006). En estos casos fue crítico conocer la capacidad *in situ* para generar metabolitos como el acetaldehído, un mutágeno considerado responsable en gran parte del proceso de iniciación de la carcinogénesis, y también la producción local de radicales libres y de estrés oxidativo como un factor de

peso en la promoción tumoral de las células iniciadas. Los factores hormonales actuando sobre el tejido en cuestión también tienen una participación relevante (ej. estrógenos en el caso de la mama) en la tumorigénesis (Singletary y Gapstur, 2001; Dumitrescu y Shields, 2005).

En el caso concreto de la próstata, nuestro laboratorio ha generado información básica que sugiere que la relación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata es factible. Los resultados obtenidos incluyen el hallazgo que el etanol puede metabolizarse en el tejido prostático ventral de rata, tanto en la fracción citosólica como en el retículo endoplásmico, generando acetaldehído y radicales libre 1-hidroxi-etilo (Castro y cols., 2001; 2002). Posteriormente pudimos demostrar que el acetaldehído puede acumularse en el tejido prostático (Díaz Gómez y cols., 2007) y que también puede generar radicales acetilo (Castro y cols., 2009).

La acumulación de acetaldehído se debe en gran parte a los bajos niveles tisulares de la enzima aldehído deshidrogenasa. La generación de acetaldehído y también de los radicales libres acetilo se debe en parte a la presencia en la próstata ventral de la enzima xantino oxidoreductasa y de una actividad enzimática microsomal dependiente de NADPH. Por otra parte, la actividad alcohol deshidrogenasa es muy pequeña (Díaz Gómez y cols., 2007). Encontramos que existe una actividad CYP2E1 inducible por el consumo repetido de alcohol, cuya presencia puede ser relevante para comprender no sólo la generación de acetaldehído sino también la promoción de estrés oxidativo en tales circunstancias (Díaz Gómez y cols., 2007).

No obstante, la presencia del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) puede ser relevante para comprender otras razones que ayudan a explicar las dificultades con que se encuentra la epidemiología para establecer un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata. En efecto, la presencia de esta enzima en la próstata y el hecho que su actividad pudiera incrementarse debido al consumo repetido de alcohol, volvería a este tejido más susceptible a la acción de otros carcinógenos que requieren de este citocromo para metabolizarse a la forma carcinogénica. Un gran número de pro-carcinógenos utiliza al CYP2E1 para producir daño sobre el ADN (Díaz Gómez y cols., 2002; González, 2005). Otros citocromos pueden ser inducidos (como el CYP3A, que es inducible por alcohol aunque menos intensamente que el 2E1 y estar participando en la transformación oxidativa del etanol. Estos CYPs han sido detectados en la próstata humana y estarían vinculados con los cánceres de próstata humanos de origen desconocido (Keshava y cols., 2004; Yang y cols., 2006a; 2006b; Leskelä y cols., 2007).

En coherencia con estas opiniones se ubica nuestra hipótesis de trabajo sobre la relevancia del metabolismo *in situ* produciendo metabolitos con capacidad mutagénica o que depriman las defensas celulares (lo cual aumenta la susceptibilidad del tejido prostático hacia el estrés oxidativo).

Está bien establecido que el etanol induce daño celular, toxicidad y efectos carcinogénicos en el hígado y en otros órganos y que esto está relacionado con la biotransformación del alcohol a metabolitos reactivos tales como el acetaldehído y los radicales libres 1-hidroxietilo e hidroxilo, entre otros (Garro y

Lieber, 1990; Nagy, 2004; Lieber, 2005). Estas moléculas reactivas causarían sus efectos dañinos luego de unirse covalentemente a moléculas blanco críticas para la célula tales como proteínas o lípidos o ácidos nucleicos y por promoción de alteraciones inducidas por estrés oxidativo incluyendo peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos.

Varias sustancias naturales derivadas de los alimentos han merecido la atención de la ciencia con el objetivo de identificar potenciales terapias preventivas del cáncer de próstata. La vitamina E, el selenio, la vitamina D, los polifenoles del té verde y de la soja y el licopeno han sido examinados en estudios humanos (Trottier y cols., 2010). En otro estudio se observó que el consumo de vino tinto (con alto contenido de resveratrol) no influía sobre el riesgo de cáncer de próstata en la población estudiada, que era de bebedores moderados de alcohol (Chao y cols., 2010). En el caso de la vitamina E y el selenio se concluyó que la suplementación dietaria no ejercía un efecto benéfico sobre el riesgo de este cáncer. Algunos sostienen que sólo sería importante en el caso de aplicarse sobre una población que presentara una deficiencia en alguno de estos micronutrientes (Allen y Key, 2009) y que esto explicaría la aparente contradicción con estudios anteriores que sí demostraban un efecto protector. Otros factores de confusión a la hora de comparar estudios pueden ser las diferentes dosis ensayadas, en distintas formulaciones, a diferentes edades o sobre distintos periodos de tiempo. Desafortunadamente la mayor parte de la literatura acerca de la influencia de estos compuestos sobre el cáncer de próstata es epidemiológica y retrospectiva. Esto hace que la escasez de evidencia de estudios con control de casos haga difícil desde

la clínica hacer recomendaciones sobre suplementación con estas sustancias, particularmente cuando muchos de estos compuestos no presentan evidencia de toxicidad y se encuentran naturalmente en los alimentos. Independientemente de estos problemas, el potencial beneficio de estos compuestos naturales está mereciendo un intenso esfuerzo de investigación y permitirá anticipar el diseño más orientado de estudios futuros de ensayos clínicos, incluso evaluando combinaciones de algunas de estas sustancias. Mientras que los resultados de este tipo de investigaciones clínicas son conflictivos, quizás lo más importante es que ha movido el interés de la investigación experimental para focalizar sobre la quimiopreención del cáncer de próstata más allá de aquellos nutrientes con un efecto benéfico general, como los antioxidantes. El punto central es que la etiología del cáncer de próstata permanece al día de hoy desconocida en gran parte (Patel y Klein, 2009). Los ensayos exitosos que emplearon finasteride reduciendo el riesgo deben ser profundizados para pesar la relevancia de este factor promotor (el hormonal) sobre el desarrollo del cáncer. En este sentido también es muy relevante la evidencia sobre que los niveles elevados del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I) están asociados con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Se sabe que la dieta influye sobre el metabolismo de este factor y que una alimentación que tendiera a reducir la exposición de la próstata al mismo debería ser beneficiosa.

Consideramos que la comprensión a nivel mecanístico de la acción de los tóxicos sobre el tejido prostático es importante para poder corregir conductas dietarias perjudiciales. El caso del alcohol actuando en esta localización del organismo

es un buen ejemplo de estudio, tanto por sí mismo como elemento relevante de la dieta, como por su efecto modulador de la toxicidad de otras sustancias.

La hipótesis de la investigación de nuestro laboratorio se basa en la necesidad de considerar, en los estudios epidemiológicos, el aporte de factores cooperativos o sinérgicos o de circunstancias simultáneas, todos capaces de modular la respuesta de la próstata al alcohol. La dieta probablemente sea uno de estos factores, por ejemplo, el consumo alto de alimentos ricos en purinas. Se sabe que el consumo de carne es un factor relevante en la promoción de cáncer de próstata. Otro podría ser el consumo de cafeína o de bebidas ricas en metilxantinas conjuntamente con el alcohol. El estado nutricional general del individuo también debe jugar un papel en este problema (Pelucchi y cols., 2005). Esto sería particularmente importante en el caso de los alcohólicos, donde gran parte de las calorías se obtiene del mismo etanol. Además, es sabido que los alcohólicos tienen en general dietas pobres en frutas y vegetales, que son la fuente mayor de antioxidantes y otros compuestos protectores. En este aspecto, es importante mencionar que recientemente hemos observado que el alcohol deprime las defensas antioxidantes en el tejido prostático de la rata. Un aspecto de relevancia potencial para interpretar la respuesta de la próstata al consumo de alcohol podría relacionarse con nuestras observaciones de que las próstatas de animales expuestos en forma repetitiva (por 28 días) al alcohol exhibieron un número aumentado de figuras apoptóticas en sus células epiteliales. La activación de procesos apoptóticos podría iniciarse luego de una injuria importante por un agente exógeno o por cambios en los niveles de una serie de señales

endógenas (ej. hormonas o factores de crecimiento/supervivencia). En el caso del alcohol, ambos factores podrían estar involucrados. Ya hemos visto que los metabolitos tóxicos se pueden formar *in situ*. Otra razón puede derivar del bien conocido efecto depresor del alcohol sobre los niveles de testosterona. Se sabe también que la cesación de la acción androgénica dispara los mecanismos de la muerte celular programada en las células epiteliales normales y cancerosas dependientes de andrógenos. Tanto la testosterona como la dihidro-testosterona son agentes potentes en su capacidad para prevenir la muerte celular apoptótica luego de la castración. En relación con lo anterior, un punto importante a considerar deriva del hecho que muchos sujetos que son parte de los estudios epidemiológicos pueden haber recibido inhibidores de la 5 α -reductasa, como por ejemplo el finasteride (Gong y cols., 2009). Estas sustancias inhiben en la próstata la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero en la rata causan involución de la glándula con mínima evidencia de muerte celular. Evidentemente, es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos del daño sobre la próstata provocado por el alcohol. Más importante aún, los estudios epidemiológicos futuros deberían considerar otros factores de naturaleza dietaria, hormonal o farmacológica, de modo de generar conclusiones más precisas.

■ CÁNCER DE MAMA Y CONSUMO DE ALCOHOL. ROL DE LA BIOTRANSFORMACIÓN IN SITU.

Más de cien estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo han evaluado la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de mama femenino y han encontrado consistentemente un riesgo incre-

mentado con el aumento de la ingesta. Un análisis combinado de la mayoría de los datos disponibles a lo largo del mundo en el 2002, el cual incluyó más de 58.000 mujeres con cáncer de mama, encontró un aumento lineal del riesgo con el aumento del consumo de bebidas alcohólicas. Comparado con los no bebedores, el consumo regular de aproximadamente 50 gramos de alcohol por día está asociado con un riesgo relativo de cáncer de mama de 1,5 y para el consumo regular de 18 gramos de alcohol por día, el riesgo relativo está aumentado significativamente a 1,13. Patrones similares de asociación fueron ampliamente observados con diferentes tipos de bebidas alcohólicas (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

Un aspecto de particular preocupación es la promoción de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol ya que, por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 3% de los cánceres de mama en el mundo pudieron atribuirse al consumo de alcohol en 1990 (Stewart y Kleihues, 2003). Posteriormente un análisis combinado de datos provenientes de 53 estudios en todo el mundo mostraron claramente una relación dosis respuesta entre el consumo de alcohol y el incremento de riesgo de cáncer de mama (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Estudios epidemiológicos más recientes realizados en un total de 1.280.296 mujeres de edad intermedia en el Reino Unido reportaron que aún consumos promedio de unos diez gramos de etanol (un trago aproximadamente) por día mostraban un incremento del riesgo de cáncer de mama del 12% (Allen y cols., 2009). Toda esta evidencia muestra la necesidad de insistir en la reducción o eventualmente la abstinencia en

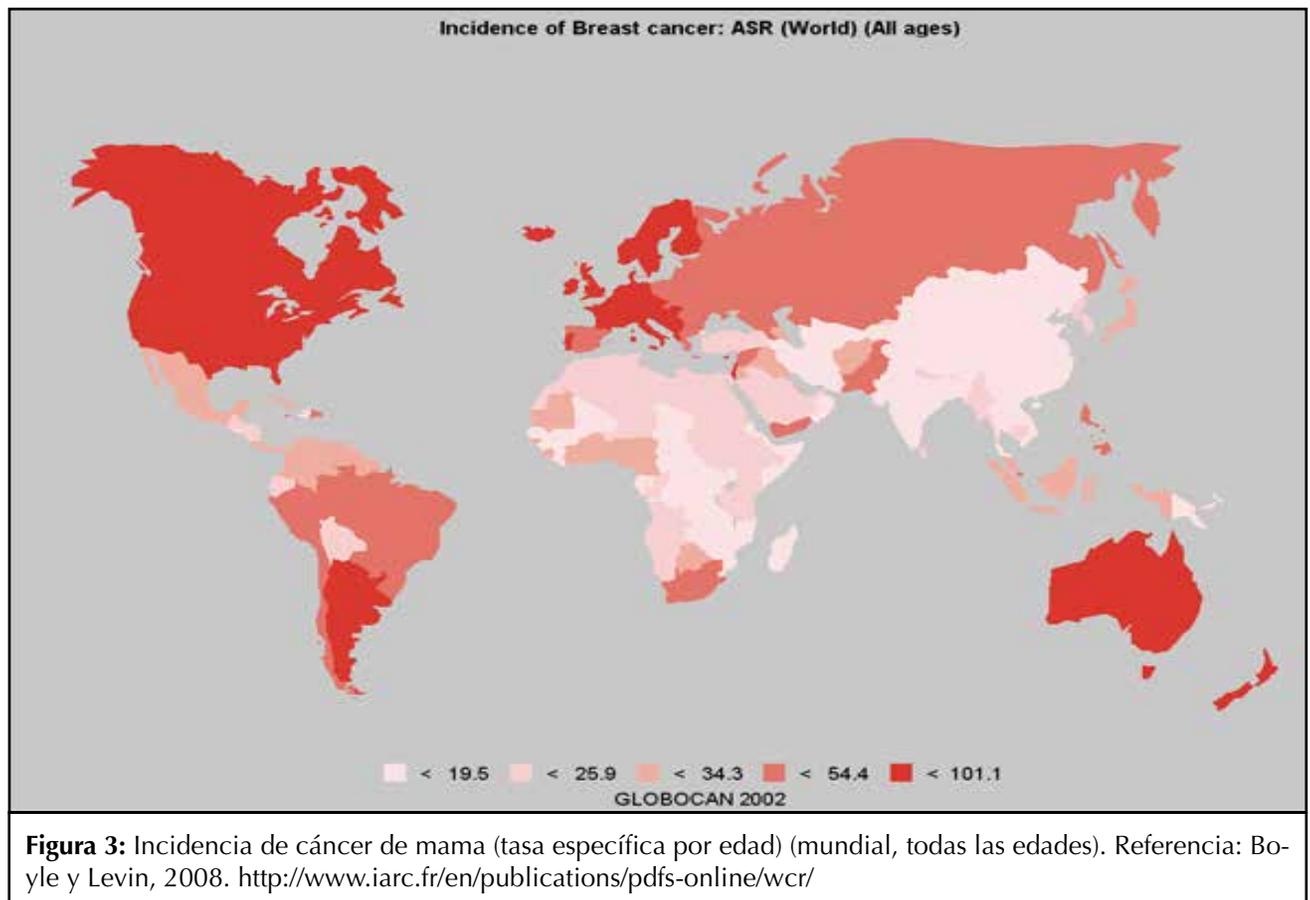
el consumo de alcohol en la mujer ya que, justamente la ingesta de las bebidas alcohólicas es uno de los pocos factores de riesgo modulables para este cáncer. También indica la necesidad de entender los mecanismos biológicos y moleculares de la susceptibilidad tan marcada del tejido mamario hacia la exposición al alcohol.

El riesgo de cáncer de mama es afectado por una variedad de factores hormonales y reproductivos y el efecto del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama no varía significativamente por patrones de amamantamiento, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal o el tener parientes en primer grado con historia de cáncer de mama. Son inciertos los efectos de la duración o cesación del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el caso del tejido mamario los estudios disponibles muestran que el etanol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en la mujer en parte a través de un efecto sobre los niveles de estrógeno (Ginsburg, 1999). Sin embargo, muchos investigadores consideran que varios de los efectos del etanol mediados por hormonas sobre las células epiteliales del tejido mamario serían con un rol promotor en la carcinogénesis, esencialmente estimulando la división mitótica de células ya iniciadas (Przylipek y cols., 1996; Singletary y cols., 2001; Izevbigie y cols., 2002; Coutelle y cols., 2004; Etique y cols., 2004; Dumitrescu y Shields, 2005; Izevbigie, 2005). Pero otros factores que tienen un papel preponderante como promotores en la acción del alcohol como carcinógeno y citotóxico en otros tejidos, por ejemplo el estrés oxidativo en el hígado (Garro y Lieber, 1990; Seitz y Stickel, 2007), también podrían

estar involucrados en el caso del tejido mamario. Como mencionamos más arriba, el efecto promotor del cáncer que ejerce el alcohol en otras localizaciones (por ejemplo en hígado, cavidad oral, esófago, laringe, colon o recto) actuaría a través de su biotransformación *in situ* a acetaldehído y vía la generación de radicales libres hidroxilo y 1-hidroxi-etilo con el resultante estrés oxidativo de conocida capacidad promotora del cáncer.

En los estudios realizados en tejido mamario, los resultados que obtuvimos fueron de particular interés, puesto que en este caso está demostrado que la capacidad del alcohol para promover un aumento en la incidencia de cáncer es importante aún para consumos relativamente bajos de bebidas alcohólicas. Pudimos establecer que la actividad xantina oxidoreductasa presente en el citoplasma (en presencia de



distintas purinas provenientes de la dieta) es capaz de activar al alcohol a metabolitos reactivos vinculables con la carcinogénesis y el tejido mamario es la fuente más importante de esta actividad enzimática (Castro y cols., 2001). La administración repetida de alcohol en los animales incrementa la formación de acetaldehído mediada por la xantina oxidoreductasa (Castro y cols., 2006). Otra consecuencia de la inducción de la actividad de esta enzima por parte del alcohol podría derivar de la activación de otros compuestos pro-carcinogénicos de relevancia ambiental. Recientemente, desde nuestro laboratorio se han reportado resultados sobre la activación metabólica en el tejido mamario de rata de compuestos nitroheterociclos de relevancia farmacológica, por reducción del grupo nitro y la producción de especies reactivas de oxígeno (Bartel y cols., 2009) y la inducción de este proceso por el consumo repetido de alcohol (Montalto de Mecca y cols., 2013).

En la fracción microsomal existe una importante actividad metabólica, aunque no parece estar relacionada con el P450 como en otros órganos pero que es inducible por la exposición repetida al etanol (Castro y cols., 2003; 2006).

Recientemente hemos encontrado que la administración repetida de alcohol puede inducir en los animales, una disminución significativa en la batería de defensa antioxidante disponible en el tejido mamario, como el contenido de glutatión y de vitamina E, y una disminución en las actividades de glutatión reductasa y glutatión transferasa (Fanelli y cols., 2011). Los resultados muestran que mientras que la acumulación del acetaldehído en el tejido mamario puede ser un evento crítico que resulte de un aumento de la producción *in situ* inducido por el propio

alcohol más el aporte de otros sitios vía la circulación (Castro y cols., 2008), otros factores tales como la limitada capacidad para degradarlo también podrían ser relevantes.

Las plantas consumidas por el hombre contienen miles de compuestos fenólicos (Cai y cols., 2004). Los efectos de los polifenoles dietarios son de un gran interés en la actualidad debido a sus actividades antioxidantes y posiblemente anticarcinogénicas (Williams y cols., 2004; Wiseman, 2006; Liu y cols., 2009). Un error común es suponer que los polifenoles dietarios son anti-carcinogénicos sólo porque son antioxidantes pero no hay una evidencia clara de que esto sea cierto. Los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis afectando los mecanismos moleculares en la iniciación, en la promoción y en la progresión del proceso. Por ejemplo, las isoflavonas y los lignanos pueden influir en la formación de tumores al afectar actividades relacionadas con los estrógenos. Los estudios epidemiológicos concernientes al consumo de polifenoles y el riesgo de cáncer sugieren que existen efectos protectores pero hace falta más esfuerzo para llegar a conclusiones más claras.

En nuestro laboratorio estamos estudiando la capacidad de una serie de compuestos naturales para modular el metabolismo del etanol *in situ* en el tejido mamario con el propósito de plantear estrategias de prevención que, a través de la dieta, contribuyan a disminuir el riesgo de cáncer mamario (Maciel y cols., 2004, 2011; Castro y cols., 2013). El objetivo es estudiar el potencial de distintos componentes dietarios para modular la biotransformación del etanol en el tejido mamario a acetaldehído y a radicales libres y el subsecuente daño que se promueve, en los casos de consumo de alco-

hol ligado a cáncer de mama. Esto permitiría orientar a una estrategia preventiva sobre bases racionales, frente a los daños que producen sus metabolitos tóxicos producidos *in situ* o provenientes de otros sitios de biotransformación en el organismo (caso del acetaldehído) (Castro y Castro, 2013).

■ CONCLUSIONES

El cáncer de mama es uno de los que más vidas cobran y el primero en hacerlo en la mujer. Otro tanto puede decirse del cáncer de próstata y el varón. El hecho que el consumo de alcohol esté vinculado con estos tipos de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se tiene en cuenta que el consumo de bebidas alcohólicas ha aumentado mucho (ej. cerveza, bebidas blancas) en Argentina y en el mundo. La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de fumar y la alimentación rica en grasa y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecánicas por las cuales estas potenciaciones podrían ocurrir y como es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

Respecto al impacto social y económico de este tipo de proyectos no es difícil imaginar el costo importante que significan los gastos de atención médica de este tipo de enfermedad para el Estado y para los individuos. Una gran parte del problema es evitable por educación y políticas preventivas que induzcan al cambio en aquellos hábitos per-

judiciales para la salud. La epidemiología y la investigación experimental proveen las bases racionales a estas acciones y son elementos indispensables para el logro del convencimiento de las personas. En el caso de los hábitos es difícil lograrlo pero sin argumentos racionales es imposible. La historia del hábito de fumar es clara como ejemplo de lo que se dice. El caso del alcohol en relación con el cáncer es todavía mucho más difícil.

■ BIBLIOGRAFIA

- Adler RA (1992). Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 957-960.
- Albano E, Vidali M (2010). Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr* 5: 141-147.
- Albertsen K, Grønbaek M (2005). Alcohol and prostate cancer. En: Preedy VR, Watson RR, editors. *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 531-550.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A et al (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 101: 296-305.
- Allen NE, Key TJ (2009). Prostate cancer: neither vitamin E nor selenium prevents prostate cancer. *Nat Rev Urol* 6: 187-188.
- Bartel LC, Montalto de Mecca M, Castro JA (2009). Nitroreductive metabolic activation of some carcinogenic nitro heterocyclic food contaminants in rat mammary tissue cellular fractions. *Food Chem Toxicol* 47: 140-144.
- Berenyi MR, Straus B, Cruz D (1974). In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 19: 199-205.
- Bevan CL (2005). Hormones and cancer. En: Knowles MA, Selby PJ, editors. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. New York: Oxford University Press, pp. 257-263.
- Boyle P, Levin B (2008). *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, pp. 412-417 y 450-455.
- Breslow RA, Weed DL (1998). Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer* 30: 1-13.
- Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci* 74: 2157-2184.
- Castro GD, Castro JA (2013). Metabolism of ethanol to acetaldehyde in the rat mammary tissue. Inhibitory effects of plant polyphenols and folic acid. En: Watson RR, Preedy VR, Eds., *Alcohol, Nutrition and Health Consequences*. New York: Humana Press, pp. 145-154.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Castro JA (1998). Liver nuclear ethanol metabolizing system (NEMS) producing acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. *Toxicology* 129: 137-144.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2001). Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of ethanol to acetaldehyde and free radicals in rat breast tissue. Its potential role in alcohol-promoted mammary cancer. *Toxicology* 160: 11-18.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2003). Rat breast microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde but not to free radicals: Its potential role in the association between alcohol drinking and breast tumor promotion. *Teratog Carcinog Mutagen* 23 Suppl 1:61-70.
- Castro GD, Quintans LN, Maciel ME, Castro JA (2013). Preventive effects of plant polyphenols in the promotion of mammary cancer and testicular damage induced by alcohol drinking. En: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, Eds., *Polyphenols in Health and Disease, Volume 1: Biomodification and mechanisms of action of polyphenols*. San Diego: Elsevier, 1199-1208.
- Castro GD, Costantini MH, Castro JA (2009). Rat ventral prostate cytosolic xanthine oxidase mediated metabolism of acetaldehyde to acetyl radicals. *Human Exp Toxicol* 28: 203-208.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2001). Rat ventral prostate xanthine oxidase bioactivation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. Analysis of its potential role in heavy alcohol drinking tumor promoting effects. *Teratog Carcinog Mutagen* 21: 109-119.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2002). Rat ventral prostate microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals. Its potential contribution to prostate can-

- cer promotion in heavy alcohol drinkers. *Teratog Carcinog Mutagen* 22: 335-341.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA (2008). Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol* 28: 315-321.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA (2006). Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology* 219: 208-219.
- Castro JA, Castro GD (2005). Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 1007-1015.
- Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, Caan BJ, Poon KY, Quinn VP (2010). Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer* 126: 171-179.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87: 1234-1245.
- Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ et al (2004). Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 25: 1127-1132.
- Dellarco VL (1988). A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res* 195: 1-20.
- De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A (1995). Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. *Tumori* 81: 315-320.
- Dennis LK, Hayes RB (2001). Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 110-114.
- Díaz Gómez MI, Fanelli SL, Castro GD, Costantini MH, Castro JA (1999). A liver nuclear ethanol metabolizing system. Formation of metabolites that bind covalently to macromolecules and lipids. *Toxicology* 138: 19-28.
- Díaz Gómez MI, Valles E, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro GD, Castro JA (2002). Alcohol induction of nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. *Teratog, Carcinog, Mutagen* 22: 139-145.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli SL, Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD (2007). Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. *J Appl Toxicol* 27: 391-398.
- Doll R, Forman D, La Vecchia C, Woutersen R (1999). Alcoholic Beverages and Cancers of the Digestive Tract and Larynx. En: MacDonald I, Ed., *ILSI Europe, Health Issues Related to Alcohol Consumption, second edition*. London: Blackwell Science Ltd, pp. 351-393.
- Dumitrescu RG, Shields PG (2005). The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 35: 213-225.
- Emanuele MA, Emanuele NV (1998). Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 22: 195-201.
- Etique N, Chardard D, Chesnel A, Merlin JL, Flament S, Grillier-Vuissoz I (2004). Ethanol stimulates proliferation, ER α and aromatase expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Mo. Med* 13: 149-155.
- Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Delgado de Layño AMA, Bietto FM, Castro JA, Castro GD (2011). Further studies on the potential contribution of acetaldehyde accumulation and oxidative stress in rat mammary tissue in the alcohol drinking promotion of breast cancer. *J Appl Toxicol* 31: 11-19.
- Garro AJ, Lieber CS (1990). Alcohol and Cancer. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 30: 219-249.
- Gass R (2002). Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *B J U Int* 90: 649-654.
- Ginsburg ES (1999). Estrogen, alcohol and breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69: 299-306.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM (2009). Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 115: 3661-3669.
- González FJ (2005). Role of cytochromes P450 in chemical toxicology.

- city and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 569: 101-110.
- International Agency for Research on Cancer (2010). Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 96*. Lyon: WHO Press, 1433 pp.
- International Agency for Research on Cancer (1988). Alcohol Drinking. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 44*. Lyon: WHO Press, 416 pp.
- Izevbigie EB, Ekunwe SI, Jordan J, Howard CB (2002). Ethanol modulates the growth of human breast cancer cells in vitro. *Exp Biol Med* 227: 260-265.
- Izevbigie EB (2005). Signalling pathways in human breast cells in response to alcohol: mechanisms for alcohol-induced breast cancer. En: Watson RR, Preedy V, editors. *Comprehensive Handbook of Alcohol-Related Pathology, Volume 2*. London: Elsevier-Academic Press, pp. 1017-1025.
- Keshava C, McCanlies EC, Weston A (2004). CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 160: 825-841.
- Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK (2009). Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett* 282: 125-136.
- Klein EA, Casey G, Silverman R (2006). Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: Integrated model with implications for prevention. *Urology* 68: 1145-1151.
- Leskelä S, Honrado E, Montero-Conde C, Landa I, Cascón A, Letón R, Talavera P, Cózar JM, Concha A, Robledo M, Rodríguez-Antona C (2007). Cytochrome P450 3A5 is highly expressed in normal prostate cells but absent in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 14: 645-654.
- Lieber CS (2005). Alcohol Metabolism: General Aspects. En: Watson RR, Preedy V, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology, Volume 1*. London: Elsevier-Academic Press, pp. 15-26.
- Lieber CS, Seitz HK, Garro AJ, Wörner TM. Alcohol-related diseases and carcinogenesis. *Cancer Res* 1979; 39: 2863-2886.
- Liehr JG (2000). Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 21: 40-54.
- Liu JR, Dong HW, Chen BQ, Zhao P, Liu RH (2009). Fresh apples suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity and induce apoptosis in mammary tumors of the Sprague-Dawley rat. *J Agric Food Chem* 57: 297-304.
- Maciel ME, Castro GD, Castro JA (2004). Inhibition of the rat breast cytosolic bioactivation of ethanol to acetaldehyde by some plant polyphenols and folic acid. *Nutr Cancer* 2004; 49: 94-99.
- Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2011). Inhibition of rat mammary microsomal oxidation of ethanol to acetaldehyde by plant polyphenols. *Human Exp Toxicol* 30: 656-664.
- Minelli A, Belleza I, Conte C, Cullig Z (2009). Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochim Biophys Acta* 1795: 83-91.
- Montalto de Mecca M, Bartel LC, Castro JA (2013). Effect of chronic alcohol drinking on rat liver microsomal nitroreductive metabolism of Nifurtimox and Benznidazole. *Human Exp Toxicol*. En prensa.
- Mufti SI, Becker G, Sipes IG (1989). Effect of chronic dietary ethanol consumption on the initiation and promotion of chemically-induced esophageal carcinogenesis in experimental rats. *Carcinogenesis* 10: 303-309.
- Mufti SI (1991). Liver cancer: role of alcohol and others factors. En: Watson RR, Ed., *Liver Pathology and Drugs of Abuse*. Boca Raton: CRC Press, 632 pp.
- Mufti SI (1992). Mechanism of alcohol-related cancers. En: Watson RR, Ed., *Alcohol and Cancer*. Boca Raton: CRC Press, pp. 1-16.
- Nagy LE (2004). Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annu Rev Nutr* 24: 55-78.
- Obe G, Ristow H (1979). Mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutat Res* 65: 229-259.
- Patel AR, Klein EA (2009). Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 6: 87-95.
- Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C

- (2005). Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 944-948.
- Penn I, Starzl TE (1972). Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14: 407-417.
- Plante MK, Folson JB, Zvara P (2004). Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. *J Urol* 172: 20-26.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannuci E (1999). Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 149: 106-115.
- Przylipiak A, Rabe T, Hafner J, Przylipiak M, Runnebaum R (1996). Influence of ethanol on in vitro growth of human mammary carcinoma cell line MCF-7. *Arch Gynecol Obstet* 258: 137-140.
- Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF (1998). Alcohol consumption and prostate cancer in a cohort of Iowa males. *Am J Epidemiol* 147: S42.
- Quintans LN; Castro GD; Castro JA (2005). Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. *Arch Toxicol* 79: 25-30.
- Quintans LN, Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2013). Acumulación de acetaldehído y estrés oxidativo en testículo luego de la intoxicación alcohólica en ratas. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. En prensa.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Braandt PA (1999). A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 10: 597-605.
- Seitz HK, Stickel F (2007). Molecular mechanisms of alcohol mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7: 599-612.
- Singletary KW, Gapstur SM (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 286: 2143-2151.
- Singletary, KW, Frey, RS, Yan, W (2001). Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 165: 131-137.
- Smith BM, Skillman JJ, Edwards BG, Silen W (1971). Permeability of the human gastric mucosa. Alteration by acetylsalicylic acid and ethanol. *N Engl J Med* 285: 716-721.
- Snyder N, Bessoff J, Dwyer JM, Conn HO (1978). Depressed delayed cutaneous hypersensitivity in alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 23: 353-358.
- Stewart BW, Kleihues P (2003). *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, pp. 29-32.
- Thompson A (2001). Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 121: 187-195.
- Tonnesen H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K (1994). Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 69: 327-332.
- Trottier G, Boström PJ, Lawrentschuk N, Fleshner NE (2010). Nutraceuticals and prostate cancer prevention: a current review. *Nat Rev Urol* 7: 21-30.
- Weinstein IB, Yamasaki H, Wigler M, Lee L, Fisher PB, Jeffrey A et al (1979). Molecular and Cellular Events Associated with the Action of Initiating Carcinogens and Tumor Promoter. En: Griffin AC, Shaw CR, Eds., *Carcinogens: Identification and Mechanism of Action*. New York: Raven Press, pp. 399-410.
- Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (2004). Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radic Biol Med* 36: 838-849.
- Wiseman H (2006). Isoflavonoids and human health. En: Andersen OM, Markham KR, editors. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group, pp. 371-388.
- Worritersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Van Der Heijden CA (1984). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. 3. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41: 213-232.
- Worritersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Zimmering S (1985). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months. *Toxicology* 31: 123-133.
- World Cancer Research Fund – American Institute for Cancer Research (2007). *Food, Nutri-*

tion, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A global perspective. Washington DC: AICR, pp. 157-171.

World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press.

Yang J, Qian LX, Wu HF, Xu ZQ, Sui YG, Wang XR, Zhang W (2006). Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 1A1 and 2E1 genes, smoking, drinking and prostate cancer susceptibility: a case-control study in a Han nationality population in Southern China. *Int J Urol* 13: 773-80.

Yang J, Wu HF, Zhang W, Gu M, Hua LX, Sui YG, Zhang ZD, Zhou JW, Wang XR, Zou C, Qian LX (2006). Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. *Front Biosci* 11: 2052-2060.

■ GLOSARIO

Aflatoxinas: Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus*. Son compuestos tóxicos y carcinogénicos potentes para animales, incluyendo humanos. Se metabolizan por el hígado convirtiéndose en mutágenos. Muchos cereales, semillas, nueces de árboles y frutos deshidratados pueden estar contaminados por hongos que producen estas micotoxinas según las condiciones de almacenamiento.

Citocromos P450: El citocromo P450 (abreviado CYP en inglés, o simplemente P450) es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en casi todos los organismos vivos. Pueden utilizar un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas. La mayoría de los CYP actúan sobre

varios sustratos pudiendo algunas de ellas catalizar varios tipos de reacciones. Las enzimas del citocromo P450 están presentes en la mayoría de los tejidos del organismo, jugando un papel fundamental en la síntesis de hormonas (incluyendo estrógenos y testosterona), colesterol o la vitamina D3. Por otra parte, el CYP constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos y sustancias tóxicas en nuestro organismo al jugar un papel fundamental en la fase oxidativa (conocida como fase I). Algunos de estas sustancias tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de las enzimas (fenómenos conocidos como inducción enzimática e inhibición enzimática, respectivamente).

Factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-1):

El IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el crecimiento infantil (los mayores niveles se producen en la pubertad, los menores en la infancia y la vejez) y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes. Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico presente en muchos tipos de tejidos. El IGF-1 es un estimulador del crecimiento y la proliferación celular y un potente inhibidor de la muerte celular programada.

Hiperplasia prostática benigna (HPB):

Consiste en un crecimiento no cancerígeno en el tamaño de la próstata. Este aumento del tamaño de la glándula prostática es producido por un aumento relativo de los estrógenos (hormonas femeninas) sobre la testosterona (hormona masculina) que aparece en los hombres con la edad. Es una enfermedad muy común en los hombres: aunque generalmente comienza a partir de los 30 años es muy raro que se manifieste antes de los 40. A los 60 años, aproximadamente, más del 50% de los hombres padece HPB y

entre los 70 y 80 años hasta el 90% presenta alguno de sus síntomas.

N-nitrosaminas: Son compuestos orgánicos frecuentemente carcinogénicos. Las nitrosaminas se producen a partir de reacciones entre nitritos y aminas secundarias (a veces presentes en forma de proteínas) en condiciones fuertemente ácidas como el medio gástrico. Las nitrosaminas también se encuentran en muchos alimentos, especialmente cerveza, pescado y sus derivados y también en los productos de carne y queso preservados con nitritos como conservante. Los diferentes gobiernos han establecido límites a la cantidad de nitritos empleados en los productos cárnicos para disminuir el riesgo de cáncer en la población. También hay normas para regular las cantidades de ácido ascórbico o compuestos relacionados que pueden añadirse a la carne porque inhiben la formación de nitrosaminas.

Paracrino: La liberación paracrina se refiere a un tipo de comunicación celular por secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo. La sustancia secretada difunde en dirección de los receptores específicos sobre las células adyacentes a la célula que la sintetizó.

Xantino oxidoreductasa: La xantino oxidasa (XO, es una forma de xantino oxidoreductasa que produce especies reactivas del oxígeno) es una enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y puede luego catalizar la oxidación de xantina en ácido úrico. Esta enzima juega un papel importante en el catabolismo de purinas en algunas especies incluyendo humanos. La xantino oxidasa puede ser convertida a xantino deshidrogenasa a través de una oxidación reversible con sulfhidrilo.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

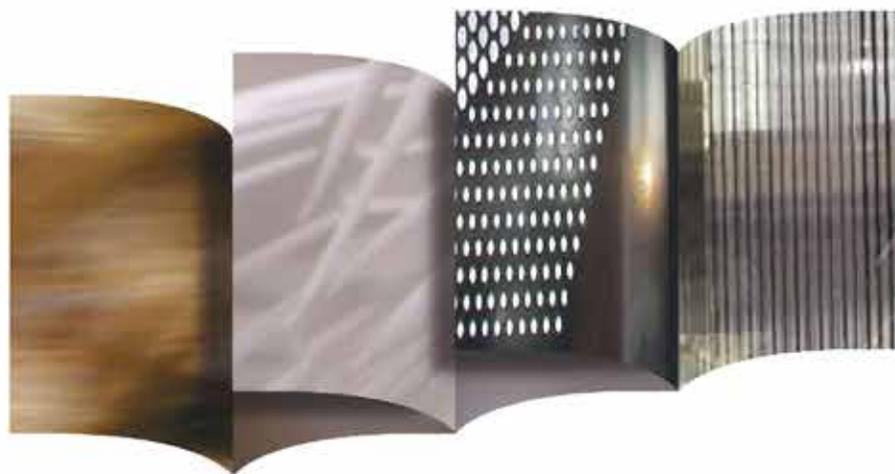
El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: abaldi@dna.uba.ar - nidiabasso@yahoo.com - miguelblesa@yahoo.es – xammar@argentina.com - sarce@cnea.gov.ar y con copia a secretaria@aargentinapciencias.org

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN

