

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-

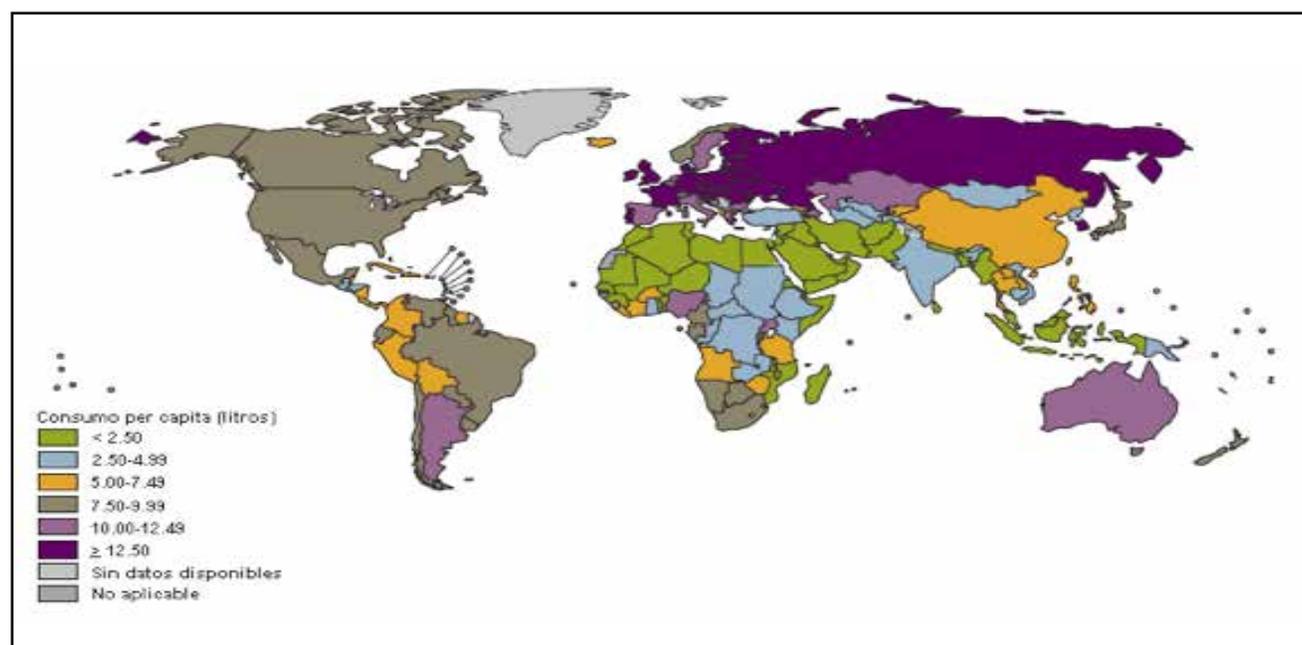
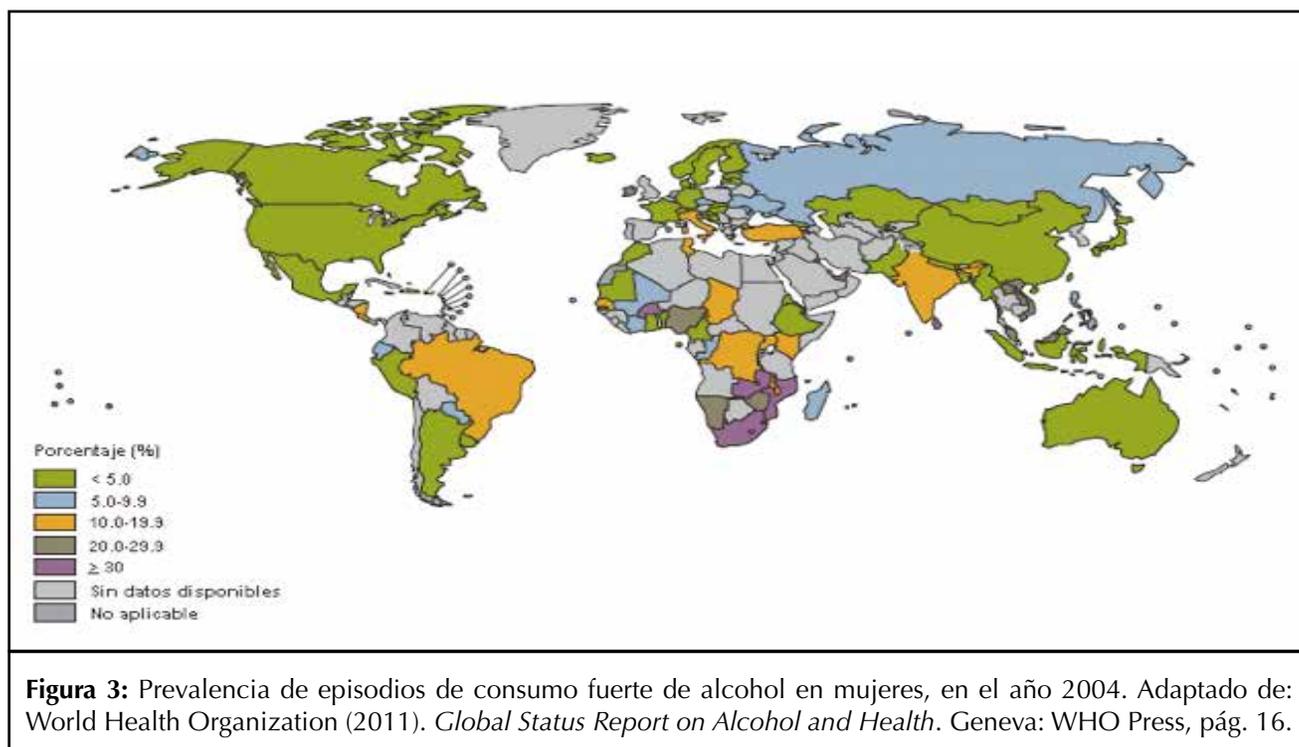


Figura 1: Consumo per capita en el total de adultos mayores de 15 años, en litros de alcohol puro, en el año 2005. Adaptado de: World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press, pág. 4.

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



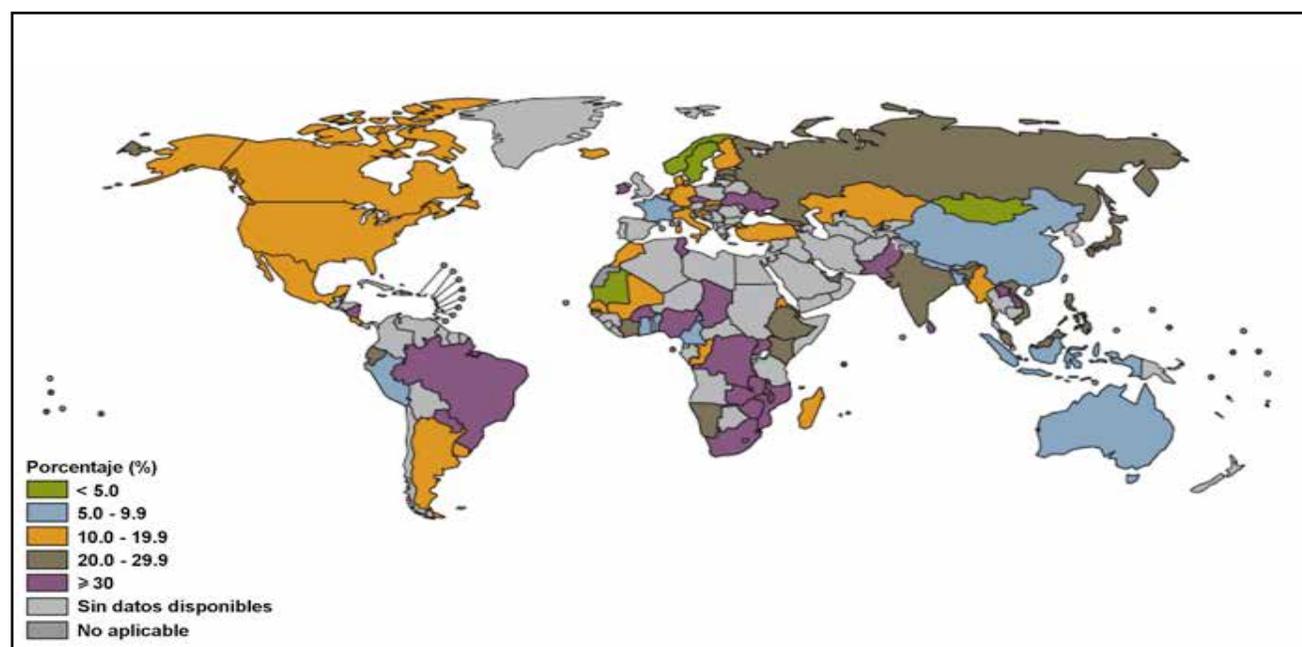


Figura 4: Prevalencia de episodios de consumo fuerte de alcohol en varones, en el año 2004. Adaptado de: World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press, pág. 16.

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 publico-privado 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.

