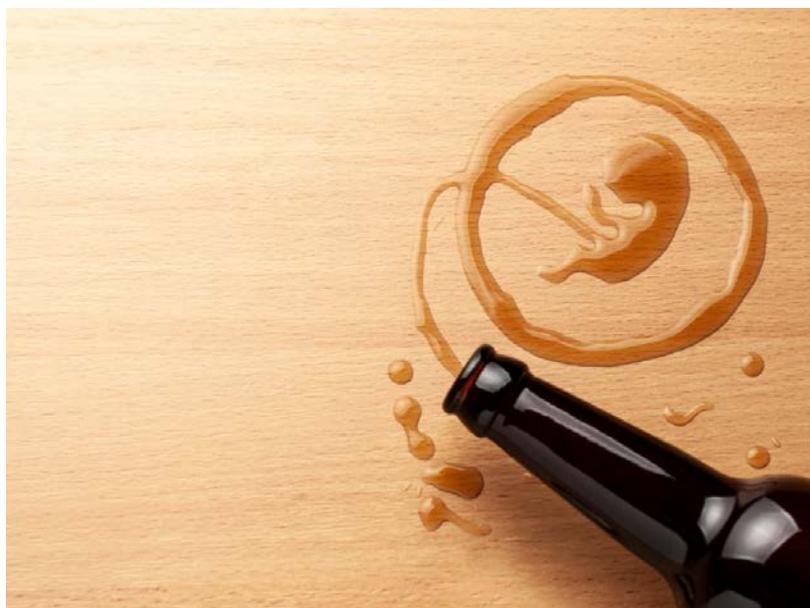




IMPACTO DEL CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE LA FERTILIDAD. CONSECUENCIAS EN LA DESCENDENCIA.



María Teresa Benítez Fernández



FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Fisiología

Grado en Farmacia

**IMPACTO DEL CONSUMO DE
ALCOHOL SOBRE LA
FERTILIDAD.
CONSECUENCIAS EN LA
DESCENDENCIA.**

Trabajo de Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

María Teresa Benítez Fernández

Tutora: Dra. Olimpia Carreras Sánchez

Sevilla, Junio 2023

Resumen

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida en la sociedad, a pesar de los efectos negativos que tiene sobre la salud. Se ha observado un efecto negativo del consumo de etanol en la salud reproductiva de hombres y mujeres. En el primer caso, la exposición crónica al alcohol puede interferir en la producción de espermatozoides y en su movilidad, lo que puede afectar negativamente a la fertilidad. Además puede generar inflamación en los órganos reproductivos y dañar el ADN de las células germinales. Sin embargo, algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre el consumo ocasional de alcohol y la calidad del semen, seguramente por las sustancias antioxidantes que algunas bebidas contienen. En el caso de las mujeres, los estudios arrojan resultados más dispares, pero se ha observado que el consumo de alcohol moderado puede afectar a los niveles de hormonas sexuales en edad reproductiva. Por lo general, se precisa más investigación para dar resultados claros sobre si el alcohol afecta o no realmente a la fertilidad femenina. Por otro lado, en el sexo femenino es imprescindible recalcar la toxicidad producida por la exposición al etanol en periodo de gestación, pudiendo generar daños en el feto. Se estima que el 25-50% de las mujeres en la Unión Europea continúan consumiendo etanol en dicha etapa. Como resultado, la descendencia puede sufrir un trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF), que incluye alteraciones en el comportamiento, capacidad de aprendizaje y rasgos físicos de la descendencia. Para paliar estos efectos, se ha estudiado el uso de sustancias con capacidad antioxidante, ofreciendo resultados positivos en cuanto a la neutralización del daño oxidativo que el consumo de alcohol provoca.

Palabras clave: alcohol, reproducción masculina, reproducción femenina, fertilidad, TEAF.

Abstract

Despite its negative effects, nowadays alcohol is the most consumed psychoactive substance. We can observe in several studies that alcohol consumption can be detrimental to reproductive health in both men and women. In one hand, ethanol chronic exposure can cause alterations in spermatogenesis and spermatozoon movility, and consequently can affect to fertility. Likewise, it might induce inflammation in reproductive organs, damaging male germ cells DNA. On the contrary, diverse studies have proven that there is a positive relation between occasional alcohol drinkers and semen quality, that can be associated to some antioxidant substances included in a certain amount of alcoholic drinks. On the other hand, the studies focused on feminine fertility and alcohol exposition, showed dissimilar results, but we can assure that it can affect to sexual hormone regulation in fertile age. Nevertheless, considerably more studies are required to ensure the correct association between alcohol consumption and fertility. Besides, it is essential to mention the risk occasioned by alcohol consumption during gestation period. There is a high likelihood of suffering fetal alcohol spectrum disorder on the offspring, a condition that can produce body abnormalities, conductal problems and learning difficulties, among other afflictions. In order to solve this problem, many studies have investigated the role of antioxidant substances to settle the oxidative damage caused by ethanol consumption, showing outstanding results.

Key words: alcohol, masculine reproductive system, female reproductive system, fertility, FASD.

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
1.1. Definición de alcohol.....	7
1.2. Prevalencia del consumo de alcohol en España.....	8
1.3. Metabolismo del alcohol.....	9
1.4. Daño celular producido por el consumo de alcohol.....	11
1.5. Efectos del consumo de alcohol en la salud reproductiva.....	12
1.6. Antioxidantes.....	13
2. Métodos.....	14
3. Objetivos.....	14
4. Resultados y discusión.....	16
4.1. Infertilidad masculina.....	16
4.2. Infertilidad femenina.....	17
4.3. Consumo de alcohol en el embarazo. Trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF).	19
5. Conclusiones.....	26
6. Bibliografía.....	27

1. Introducción:

La tasa de natalidad en España ha ido decayendo en los últimos años, situándose en un 6.31, siendo la media europea de 9,1 en 2020, según las encuestas del Instituto Nacional de Estadística. Parte de esta decadencia en la natalidad puede asociarse con la infertilidad. En España hasta el 17% de la población tiene problemas de fertilidad, y la tendencia es creciente (fig.1).

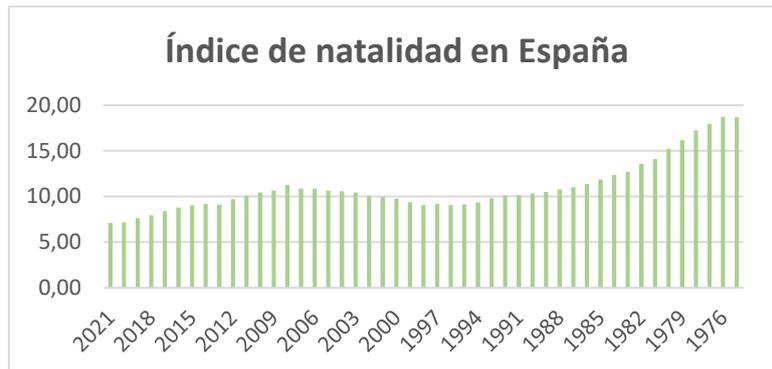


Figura 1. Índice de natalidad en España. Datos obtenidos de las encuestas del INE.

Una de las razones que explica el descenso de la fertilidad podría ser la exposición a diferentes factores ambientales, así como los malos hábitos, como el consumo de alcohol, drogas o tabaco, que pueden empeorar la calidad de la salud reproductiva. Tal y como observamos en el gráfico, la tasa de fertilidad ha ido decreciendo con los años (fig. 2).

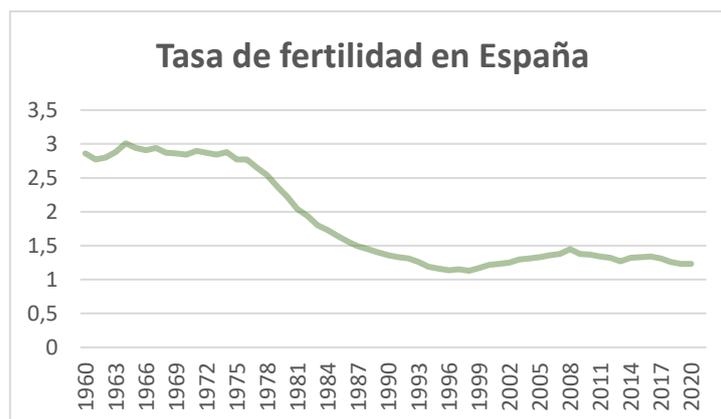


Figura 2. Tasa de Fertilidad en España. Datos obtenidos de las encuestas del INE.

1.1 . Definición de alcohol:

Según las definiciones de “alcohol” propuestas por la Real Academia Española (RAE), la más precisa y la que más información nos aporta es la de alcohol etílico, un líquido incoloro, inflamable y soluble en agua, que se obtiene de la fermentación de productos naturales ricos en hidratos de carbono, es el contenido principal de las bebidas alcohólicas y tiene, además, múltiples aplicaciones en la industria.

Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el alcohol como “sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia” (OMS, 2018). Es la droga de abuso de primera elección por la sociedad, siendo un depresor del sistema nervioso central. El alcoholismo según la OMS se define como cualquier deterioro en el funcionamiento físico, mental o social de una persona, cuya naturaleza permita inferir razonablemente que el alcohol es una parte del nexo causal que provoca dicho trastorno. Puede cambiar el estado de ánimo, autocontrol y comportamiento de la persona que lo consume, pudiendo causar además problemas a la hora de pensar con claridad o en la memoria. También afecta en la mayoría de los casos a la coordinación motora y al control físico (NIH: Instituto Nacional sobre el Abuso del Alcohol y Alcoholismo, 2021).

El alcohol es una sustancia adictiva, responsable de múltiples problemas de salud provocando enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares y enfermedades transmisibles. También el consumo de alcohol está relacionado con ciertos tipos de cáncer, como cáncer de vejiga, de mama, orofaríngeo y colorrectal. El posible impacto de su consumo puede afectar a terceras personas causando lesiones por accidentes de tráfico, violencia o Trastornos del Espectro Alcohólico fetal (TEAF).

Según la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) procedente de los programas de encuestas y los indicadores de problemas asociados al consumo y adicciones del OEDA, se estima que en España, en el conjunto de los ciudadanos menores de 15 años durante 2010-2017, se dieron 15.489 muertes atribuibles al consumo de alcohol. De estas, el 73,8% ocurrieron en hombres, y la mayoría, el 55,7%, fueron muertes prematuras, de residentes menores de 75 años de edad.

1.2. Prevalencia del consumo de alcohol en España:

Hoy en día, el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida, según la Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES 2022). Según la Encuesta Nacional de Salud en España 2017, los hombres duplican el consumo de alcohol a las mujeres.

En la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES 2021), se refleja una edad de inicio del consumo de alcohol de 14 años. Además, en la población entre 14 y 18 años, el 71% dice haber consumido alcohol en el último año (73% mujeres, 68% hombres).

En cuanto al consumo intensivo hasta el 16,7% de las personas entre 15-64 años dice haber hecho un consumo de riesgo de alcohol en el último año. Dichos episodios suelen darse en jóvenes adultos de 15-34 años, y predominan en los hombres (fig. 3). En esta franja de edad el 35,4% de los hombres y el 24,1% de las mujeres dicen haberse emborrachado alguna vez en los últimos 12 meses. Se considera consumo intensivo, cuando en un intervalo de 4-6 horas la toma de bebidas alcohólicas en el caso de los hombres es igual o mayor a 6 y 5 o más en el caso de las mujeres.



Figura 3. Frecuencia consumo intensivo de alcohol en los últimos 12 meses. 2020. Datos obtenidos del informe EDADES.

En cuanto al consumo de alcohol en forma de atracón (botellón o *binge drinking*), el 15,4% de los consumidores dicen haberlo practicado en los últimos 30 días, concentrándose en las edades de 20 a 24 años. Este patrón de consumo se considera de alto riesgo, siendo más frecuente en España hoy en día que años atrás.

El consumo en botellón, ha disminuido en 2022 (7,4%), en comparación con el año 2020 (9,9%), según el informe EDADES 2022.

1.3. Metabolismo del alcohol:

Cuando consumimos bebidas alcohólicas, cerca del 80% del etanol (EtOH) se absorbe en el duodeno y en el estómago (20%), además una pequeña parte se metaboliza en el estómago, ya que existe una pequeña cantidad de aldehído deshidrogenasa, lo que se llama efecto del primer paso, y pasa directamente al torrente sanguíneo. Una vez alcanzada la circulación sistémica, llega al cerebro, corazón, hígado y riñones al cabo de 10-15 minutos. Pasada una hora tras la ingestión, el etanol tiende a depositarse en los músculos y en el tejido adiposo, donde se acumula (Finelli et al., 2021).

En el **hígado** se metaboliza el 90% del EtOH, y el restante se elimina directamente en la orina, las heces, en el aire exhalado, sudor y leche materna (Slevin et al. 2020). Este EtOH se oxida en el hígado, estómago e intestino delgado gracias a una enzima llamada alcohol deshidrogenasa (ADH) y forma acetaldehído, a la vez que reduce una molécula de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) (Cederbaum et al., 2012). Cabe destacar que el acetaldehído es una molécula altamente tóxica y reactiva. El NAD⁺ reducido (NADH), participa en la generación de energía por parte de la célula, mediante mecanismos de transporte electrónico localizados en la membrana interna de la mitocondria. Por lo que concluimos que el metabolismo del alcohol produce energía (Finelli et al., 2021).

En el **cerebro**, las principales enzimas que participan en este proceso de oxidación del etanol a acetaldehído son la catalasa y el citocromo P450 (CYP450). Esta última enzima contiene un grupo hemo que se encarga de la oxidación de ácidos grasos, esteroides y diversos xenobióticos (Jiang et al., 2013). Además, es inducida principalmente por consumo de alcohol crónico, aumentando la tolerancia al mismo, así como la producción de daño oxidativo y toxicidad, que aumentan notablemente el riesgo de padecer cáncer y enfermedades hepáticas. De forma análoga, la catalasa, una oxidorreductasa, contiene un grupo hemo encargado de la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se localiza en los peroxisomas, y oxidan el etanol en presencia de complejos que generan H₂O₂. La catalasa, juega un papel esencial en la tolerancia al alcohol por parte del cerebro, mientras que en el hígado, su actividad no es destacable (Finelli et al., 2021) (fig. 4).

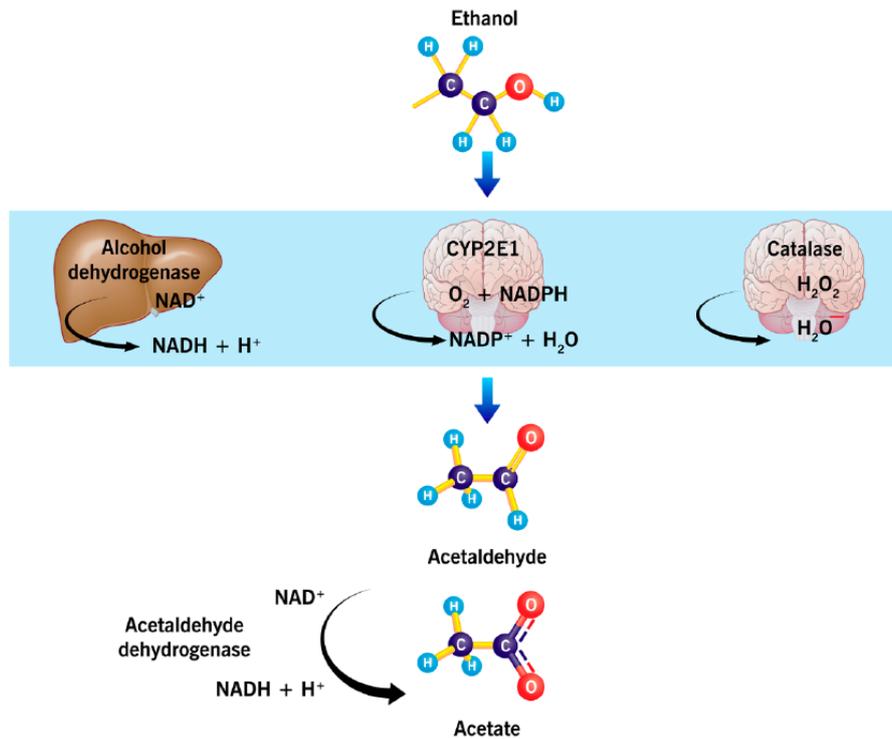


Figura 4. Metabolismo de etanol. Imagen obtenida de Finelli et al., 2021.

Posteriormente, el acetaldehído es oxidado a acetato por la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), esta enzima usa como cofactor zinc y NAD^+ (Cederbaum et al. 2012). El acetato generado, aumenta el flujo de sangre al hígado, deprime el sistema nervioso central e intercede en diversos procesos metabólicos (Jiang et al., 2013). Este se metaboliza hasta formar Acetil-CoA, una molécula implicada en la síntesis de ácidos grasos y colesterol (Finelli et al., 2021; Cederbaum et al., 2012)

El metabolismo no oxidativo del alcohol es mínimo, pero es capaz de producir sustancias tóxicas. El etanol puede reaccionar con ácidos grasos para formar éster etílico de ácidos grasos, que se unen a lipoproteínas o a la albúmina, interfiriendo en la síntesis de ADN y proteínas (Best et al., 2003). De la misma forma, puede unirse a fosfolípidos como fosfatidiletanol, en un reacción catalizada por la enzima fosfolipasa D (PLD). Esta sustancia sufre una leve metabolización, y puede acumularse cuando el consumo de alcohol es crónico (Finelli et al., 2021).

1.4. Daño celular causado por el consumo de alcohol:

El consumo de alcohol se ha visto relacionado con la producción de daño celular, al producir ambientes inflamatorios y oxidativos dentro de la misma (Slevin et al., 2009), lo que provoca un incremento de la apoptosis y genotoxicidad (Manzano-Avalos et al., 2010).

En el hígado, el acetaldehído estimula la formación de citoquinas proinflamatorias, contribuyendo a la aparición de cirrosis hepática. Además en el cerebro, hígado e intestino activan inflamosomas, un complejo multiproteico que induce la formación de interleuquinas y caspasas, que producen inflamación. Esto puede causar defectos neurodegenerativos (Seth et al., 2011; Slevin et al., 2009).

La inflamación reduce los niveles de ADH1 y ALDH2, lo que impide la metabolización de acetaldehído y etanol, desencadenando una acumulación sistémica y hepática de estos. Asimismo, al metabolizar el acetaldehído a acetato, aumenta la proporción NADH: NAD⁺ dentro de la célula, inhibiendo la beta oxidación de los ácidos grasos. Por lo tanto, esto supone la acumulación de los mismos en los hepatocitos esteatosis hepática (Finelli et al., 2021).

El consumo de alcohol, estimula la formación de especies reactivas de oxígeno durante su metabolismo. En el paso de etanol a acetaldehído por parte de la ADH y CYP2E1, suben los niveles de NADH, que se oxida por la xantina oxidasa y genera ROS (Yang et al., 2020).

Este ambiente oxidativo modifica la homeostasis normal de la célula y la integridad del ADN, pudiendo causar cambios mutagénicos y genotóxicos, incluso producir la muerte celular (Manzano-Avalos et al., 2010; Das et al., 2007) (fig. 5).

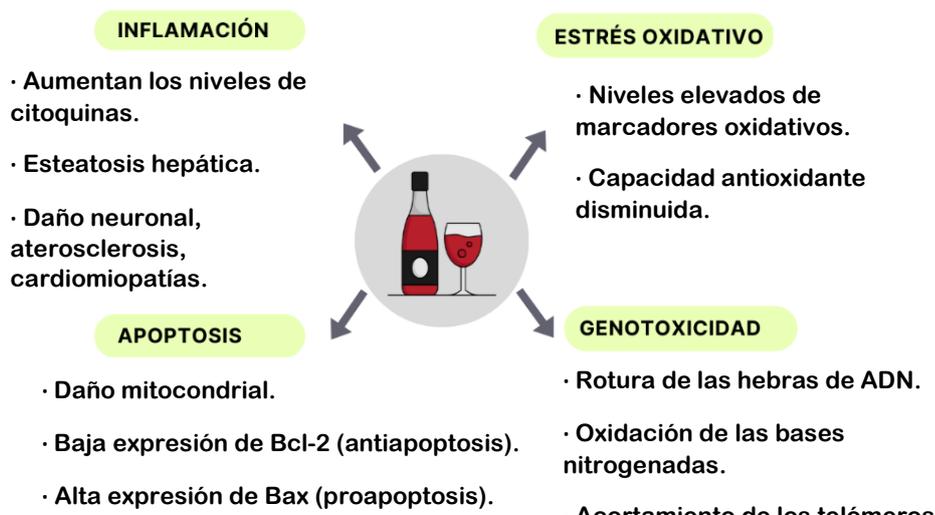


Figura 5. Daño celular ocasionado por el consumo de alcohol. Imagen modificada de Finelli et al., 2021.

1.5. Efectos del consumo de alcohol en la salud reproductiva:

Tal y como citó Shakespeare “el alcohol provoca el deseo, pero disminuye el rendimiento”.

En cuanto a los hombres, desde una visión clínica, las disfunciones sexuales en el alcoholismo tienen una prevalencia mayor que en la población general, en cambio, los estudios realizados presentan unos resultados muy dispares. Un estudio realizado por el Hospital Docente Clínico quirúrgico “Dr. Salvador Allende” (Duany et al., 2012), observó en un grupo de hombres de entre 40 y 50 años, una baja relación entre el consumo de alcohol y la disfunción eréctil, aunque al final de la investigación hubo un incremento del número de pacientes que reconocieron tener una disfunción eréctil en comparación con el inicio del estudio. Tras examinar diferentes estudios, podemos concluir que la prevalencia de disfunciones sexuales en el alcoholismo oscila entre el 3,2% y el 64,4%.

Asimismo, se ha observado que el consumo de alcohol moderado en hombres, es decir, menos de 5 bebidas alcohólicas a la semana, produce una reducción del volumen de semen, un incremento de testosterona, así como un mejor resultado en las técnicas de reproducción asistida. En cambio, en los hombres que consumen alcohol de forma crónica o en gran cantidad, se ve afectada negativamente la espermatogénesis, además de la concentración, motilidad y morfología de los espermatozoides. El sistema endocrino, se ve afectado en el consumo crónico de alcohol, se ven reducidos los niveles de testosterona

y progesterona, y aumentan las hormonas leutinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y prolactina (Stamatiades et al., 2018). Al disminuir la esteroidogénesis y el metabolismo de la testosterona, también disminuyen el número de células de Leydig y se produce una atrofia de los testículos (Finelli et al., 2021).

Además la producción de estrés oxidativo, como he mencionado anteriormente, puede ocasionar modificaciones epigenéticas, afectando a la descendencia, y relacionándose con las mutaciones genéticas y la estimulación de la apoptosis celular (Ceccanti et al., 2016); (Xia et al., 2018; Marmorstein et al., 2009).

En cuanto al sexo femenino, existe discrepancia entre los diferentes estudios, pero la mayoría aseguran la falta de relación entre la infertilidad y el consumo de alcohol. Por otra parte, diversos artículos afirman observar cambios en el ciclo menstrual, así como defectos en la implantación del óvulo fecundado. Además disminuye la contracción de las fibras musculares lisas en las trompas de Falopio, aumentan los niveles de estrógenos y se ven reducidos los de progesterona (De Angelis et al., 2020).

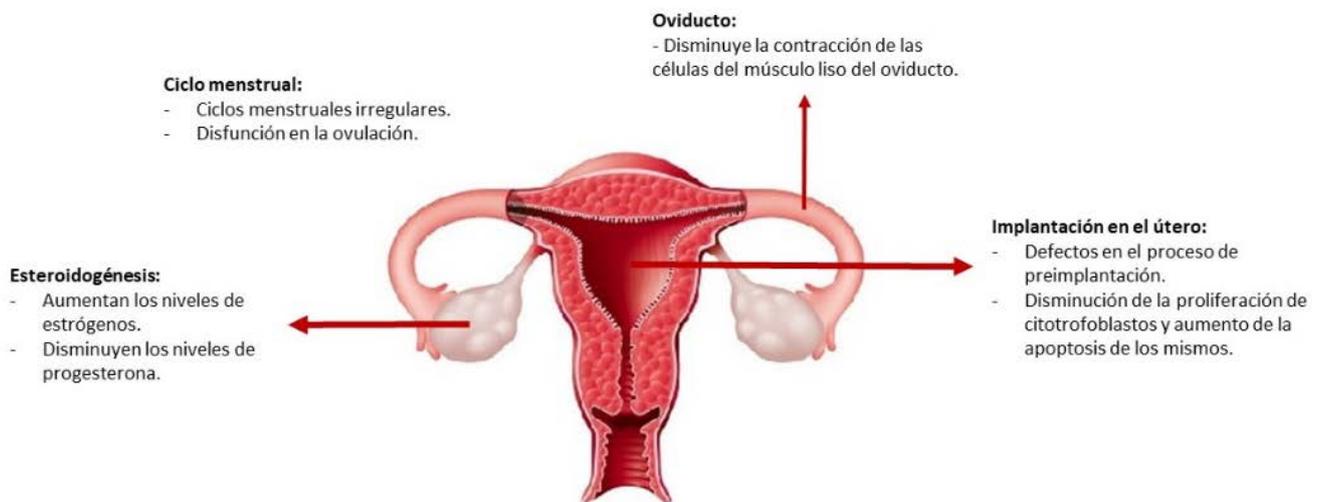


Figura 6. Efectos del consumo de alcohol en el aparato reproductor femenino. Imagen modificada de Angelis et al., 2020.

1.6. Antioxidantes:

Los antioxidantes pueden definirse como sustancias que ayudan a detener o retrasar el daño celular ocasionado por los radicales libres. Estos pueden ser naturales o fabricados por el hombre (Bouayed y Bohn, 2016).

En cuanto al sistema endógeno antioxidante, se incluyen rutas enzimáticas y no enzimáticas. Las principales enzimas que participan son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y las tioredoxinas. Los componentes no enzimáticos, dentro de los antioxidantes exógenos son los fenólicos, carotenoides, vitaminas y minerales. Además, existen antioxidantes exógenos de carácter hidrofílico, como el urato, ascorbato, glutatión y flavonoides, así como lipofílicos, donde se incluyen el tocoferol, los carotenoides y ubiquinol (He et al., 2017).

2. Objetivos:

Desde hace tiempo, se sabe que el consumo de alcohol produce un efecto negativo en la salud, afectando a diferentes órganos, tejidos e incluso al metabolismo normal de nuestro organismo (Emokpae et al., 2021), por tanto, consideramos que es fundamental indagar en cada posible consecuencia negativa que puede ocasionar. En este caso, nos vamos a centrar en la repercusión negativa sobre la salud reproductiva.

Nuestro principal objetivo es conocer cómo el consumo de etanol puede alterar la fertilidad de hombres y mujeres, además, estudiaremos sobre los efectos negativos del consumo de alcohol en el embarazo, así como las posibles consecuencias en la descendencia, en este caso se habla de Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (FASD o TEAF).

Para alcanzar nuestros objetivos, nos centraremos en primer lugar en los efectos en la fertilidad masculina, donde encontramos más evidencia. Seguidamente, nombraremos los posibles efectos en la fertilidad femenina, donde existe más controversia en los artículos publicados. Del mismo modo, citaremos los peligros del consumo de alcohol en el embarazo, y las consecuencias de dicha práctica en la descendencia (FASD), nombrando sus características más importantes. Asimismo, hablaremos de los estudios realizados con antioxidantes, para intentar prevenir la toxicidad en el feto producida por el consumo de alcohol, aunque se ha demostrado que la única prevención real es evitar totalmente la exposición al etanol.

3. Métodos:

Para realizar la revisión bibliográfica, se procedió a comenzar una búsqueda sistemática de artículos, textos electrónicos, libros e informes científicos. Todos ellos enfocados en el efecto negativo del consumo de alcohol en la salud, concretamente en la salud

reproductiva, así como artículos relacionados con las posibles patologías producidas por el consumo de alcohol durante el embarazo, y su prevención con el uso de antioxidantes.

En primer lugar, mencionamos la definición de alcohol propuesta por la RAE, y la OMS, y vimos oportuno valorar la prevalencia del consumo de alcohol en España, haciendo uso de las encuestas facilitadas por el Ministerio de Sanidad (EDADES 2022). A continuación, realizamos una búsqueda de artículos en diferentes bases de datos relacionadas con la salud. Para ello, hicimos uso principalmente de PubMed, Scopus y MEDLINE.

En cuanto a las ecuaciones de búsqueda, utilizamos “alcohol” AND “fertility”, posteriormente especificamos añadiendo “Pregnancy”, “FASD”, “Fetal alcohol spectrum disorders”.

Para filtrar los resultados de la búsqueda, establecimos como límite los artículos publicados entre el 2014-2023, aunque alguna información no tan específica la hemos extraído de artículos publicados años anteriores. Además, limitamos el idioma a español, francés e inglés. En este caso, no filtramos por tipo de artículo, y ordenamos los resultados priorizando los más recientes. A la hora de seleccionarlos, intentamos seleccionar los más actuales.

Hicimos uso de los resúmenes y abstracts para desestimar o seleccionar los artículos, aquellos que nos aportaban información útil, se leían completos exhaustivamente. Normalmente, conservamos los que hablaban del metabolismo del alcohol, las consecuencias de su consumo en la fertilidad masculina y femenina, así como en la etapa del embarazo. También utilizamos los que hablan del FASD y su posible prevención con el uso de antioxidantes.

En cuanto a las imágenes y figuras incorporadas en la revisión, algunas son originales de los artículos seleccionados, y otras han sufrido pequeñas modificaciones con aplicaciones como “Canva” o “Power Point”. En cuanto a las gráficas presentes, se han realizado con la aplicación “Excel” utilizando los datos facilitados por “EDADES 2022” y las encuestas del “INE”.

4. Resultados y discusión:

4.1. Infertilidad masculina:

La calidad del semen ha ido decreciendo con el paso de los años, y diversos estudios aseguran que podría estar relacionado con la exposición a factores ambientales tóxicos (Rodprasert et al., 2023). Por otra parte, los malos hábitos como el consumo de alcohol o tabaco, también son partícipes del auge de la infertilidad, así como de la ineffectividad de la reproducción asistida.

Se ha demostrado que el consumo crónico de alcohol puede interferir en la espermatogénesis y en la motilidad del espermatozoide en el semen (Rahimipour et al., 2013). Además, puede producir disfunción sexual en animales y en humanos, así como anomalías testiculares. En un estudio realizado en ratones, aquellos que habían consumido alcohol presentaban inflamación en el epidídimo, así como un aumento del tamaño de la próstata, además se vio comprometida la integridad de los testículos y las vesículas seminales que afecta a los espermatozoides, derivando en una disminución de la motilidad y de la concentración del semen, y la deformación de los espermatozoides. La inflamación generada, promueve la generación de ROS, toxinas y citoquinas proinflamatorias, además de daño en la integridad y condensación del ADN, lo que produce daño celular y estimulación de la apoptosis (Li et al., 2022). Por otro lado, en el caso de los consumidores ocasionales, no se han visto alterados los parámetros de motilidad y morfología seminal. De hecho, se confirmó una correlación positiva entre el consumo ocasional y moderado de alcohol y el volumen y la motilidad de los espermatozoides. Esto puede deberse a que algunas bebidas alcohólicas presentan compuestos antioxidantes y antiinflamatorios, como flavonoides o polifenoles en el caso del vino tinto (Ricci et al., 2017). En cambio, algunos autores no encuentran una relación directa entre el consumo de alcohol y la calidad del espermatozoide (Jensen et al., 2014).

Debido a la variedad de estudios publicados y la discrepancia entre los autores, es muy complicado llegar a una conclusión en cuanto a la relación del consumo de alcohol con la calidad del espermatozoide. Por ello, sigue siendo objetivo de estudio.

El consumo de alcohol, en estudios realizados en animales, ha demostrado un impacto negativo en la regulación hormonal, afectando al eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, encargado de la regulación de la síntesis de hormonas sexuales como la testosterona (Ricci et al., 2012). Además se observa una gran diferencia entre el consumo ocasional y

el consumo crónico de alcohol, siendo este último, mucho más perjudicial. Como consecuencia, se ha observado un aumento de la hormona leutinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH), y el estradiol. En cuanto a la testosterona, existe controversia, aunque algunos estudios han observado un aumento de los valores (Jensen et al., 2014). Por otra parte, el consumo crónico de alcohol se ha relacionado con la estimulación de la enzima aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol, aumentando los niveles de estrógenos. Además el consumo de etanol reduce los niveles de NAD/NADH, lo que inhibe de forma indirecta la enzima que se encarga de sintetizar la testosterona. (Muthusami et al., 2005).

Como hemos mencionado anteriormente, el consumo de alcohol se ha visto relacionado con la genotoxicidad (Liguori et al., 2018). Por tanto la infertilidad asociada al consumo de alcohol crónico, puede deberse a los defectos en la expresión génica, que impide la traducción de proteínas necesarias para la síntesis y maduración de espermatozoides. El etanol puede disminuir la viabilidad del espermatozoide, bloqueando la expresión en las células germinales del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) (Koh et al., 2006), un cofactor de la ADN polimerasa que favorece la síntesis de ADN (Moldovan et al., 2007), por tanto, se ve estimulada la apoptosis de las mismas.

4.2. Infertilidad femenina:

Los efectos del consumo de alcohol en la función reproductiva y fertilidad femenina presentan más preguntas que respuestas. La heterogeneidad en la clasificación y los valores de corte discordantes para las categorías de tipo de consumo de alcohol, así como las diferentes medidas utilizadas han dificultado la comparación de los diferentes estudios. La mayoría han comparado los efectos entre las diferentes tasas de consumo de alcohol (bajo, alto o moderado) mientras que otros se centran en un solo nivel de consumo, abordando los efectos negativos principales (Angelis et al., 2020).

Diversos estudios han mencionado que el consumo de alcohol de forma aguda o moderada puede afectar al sistema endocrino de la mujer en edad reproductiva, elevando los niveles de estrógenos y disminuyendo los de progesterona. Los mecanismos aún no se conocen con certeza, pero se propone, entre ellos, una disminución en la oxidación del estradiol a nivel hepático, un aumento en la aromatización de la progesterona a estradiol, una disminución de la conversión hepática de la pregnenolona a progesterona y una reducción en la captación de colesterol (Gill et al., 2000). En cambio, se encontró el efecto contrario

en perfiles de consumo abusivo, presentan un aumento de los estrógenos y disminución de la progesterona, una vez que se ha producido daño hepático (Pettersson et al., 2000). Otro estudio relacionó positivamente el consumo de alcohol con el aumento de los niveles de estradiol, asegurando que el efecto es dosis-dependiente (Muti et al., 1998). Por otra parte, también encontramos artículos donde no se encuentra relación entre el consumo de alcohol y los niveles de estrógenos (Valimaki et al., 1995). Un estudio más reciente, concluye que los niveles de testosterona y de estradiol se encuentran alterados en personas con dependencia al alcohol (AD), en el caso de las mujeres con AD, la testosterona se ve aumentada, ya que aseguran que la globulina fijadora de hormonas sexuales actúa como modulador de la misma, aumentando sus niveles (Ho et al., 2023). Debido a las discrepancias entre los estudios, es difícil concluir si realmente el consumo de alcohol afecta a la producción y regulación de hormonas sexuales, y se precisa más investigación, así como estudios más recientes (Angelis et al., 2020).

En cuanto a la ovogénesis, los estudios observacionales y experimentales son escasos, sin embargo, se ha mencionado la ovotoxicidad del consumo de alcohol, aunque no sean concluyentes los mecanismos que subyacen a este efecto, ni si implica una acción local en el ovario o central a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Angelis et al., 2020). Los resultados de los estudios son inadecuados, por lo que se requiere una investigación adicional. Entre ellos se ha informado de una falta de relación (Kaczmarek et al., 2007), y de forma contradictoria, de una asociación positiva entre el consumo de alcohol y un retraso en la aparición de la menopausia (Kinney et al., 2006); (Morris et al., 2012). Además, no se observa asociación con los niveles de hormona antimulleriana (AMH) y FSH, por lo que sugiere que el consumo de etanol podría no estar involucrado en la atresia folicular, ni afectar al número de folículos antrales. En cambio, en otro estudio, observa un aumento significativo de los niveles de FSH, y un número disminuido de folículos antrales en mujeres que habían sido expuestas al etanol de forma moderada (Li et al., 2013). Igualmente, otro estudio en mujeres premenopáusicas asegura que el consumo crónico de alcohol se asocia positivamente con el recuento de factor de crecimiento nervioso ovárico (NFG), lo que se traduce en una relación positiva entre el consumo de alcohol y el retraso de la menopausia (Peck et al., 2016).

La diversidad de resultados en los diferentes estudios, no nos permite responder con seguridad a la respuesta de si el alcohol realmente afecta a la fertilidad femenina, ya que sería necesaria mucha más investigación.

Diagnóstico:

Para el diagnóstico del TEAF, es necesaria la presencia de un equipo multidisciplinar y debe incluir una evaluación neuropsicológica. Este proceso comienza con la evaluación de la exposición prenatal al alcohol, que debe incluir información sobre la frecuencia de uso y momento del consumo de alcohol durante el embarazo. Se requiere dicha información desde tres meses antes del reconocimiento del embarazo, y debe proceder de una fuente fiable, ya sea la propia madre o un miembro de la familia, incluso de una agencia de servicios sociales o servicios médicos (Wu et al., 2015). Además el TEAF se puede valorar mediante biomarcadores de exposición al alcohol durante el embarazo como son los ésteres etílicos de ácidos grasos, fosfatidiletanol y etilglucuronida en cabello, uñas, orina o sangre de la madre, o en la placenta o meconio. Es conveniente también evaluar la posible exposición a otros teratógenos, ya que normalmente suele haber mayor predisposición de consumir otras drogas.

Como hemos citado anteriormente, hay cuatro categorías de TEAF. Cada categoría se distingue por la presencia o ausencia de dismorfia facial característica, retraso en el crecimiento, disfunción del sistema nervioso central y discapacidades neuroconductuales. Además debemos descartar otras patologías que tengan signos parecidos al TEAF, como anomalías cromosómicas o exposición a diferentes teratógenos. Para ello se deben realizar pruebas y evaluaciones estandarizadas (Hoyme et al., 2016) (Tabla 1).

Cuando no tenemos un diagnóstico claro de que un niño tenga FAS, pero podemos asegurar que ha sido expuesto al alcohol durante la gestación y presenta algunas anomalías faciales, así como problemas en el crecimiento y neuroconductuales, podemos decir que el paciente presenta Síndrome Alcohólico Fetal Parcial (pFAS) (Maya-enero et al., 2021).

Tabla 1. Diagnóstico de TEAF. Imagen modificada de Cook et al., 2016

<u>Exposición al alcohol documentada</u>	<u>Dismorfia facial</u>	<u>Deficiencias en el crecimiento</u>	<u>Disfunción del SNC</u>	<u>Trastornos neuroconductuales</u>	<u>Diagnóstico</u>
+	+	+	+	+	FAS
-	+	+	+	+	FAS
+	+	+	-	+	pFAS
+	+	-	+	+	pFAS
+	+	-	-	+	pFAS
-	+	+	-	+	pFAS
-	+	-	+	+	pFAS
+	-	-	-	+	Trastornos del neurodesarrollo por exposición al alcohol

Signos y síntomas:

Como hemos mencionado anteriormente, las personas afectadas por el TEAF presentan algunas características comunes (Mattson et al., 2011):

1. Disfunción del sistema nervioso central: El consumo de alcohol en la gestación puede afectar negativamente al desarrollo del sistema nervioso central del feto, lo que puede generar retrasos en el desarrollo cognitivo, dificultades del aprendizaje, trastornos del lenguaje o memoria y falta de coordinación motora (Fuentes et al., 2012).

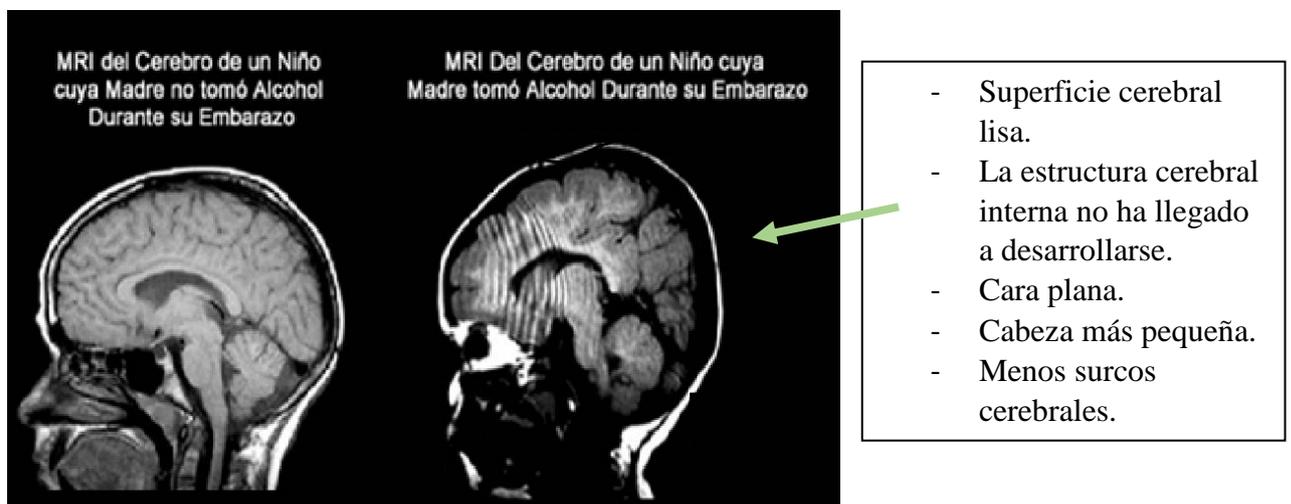


Figura 8. Resonancia Magnética (MRI) de un niño sano comparado con MRI de un niño con TEAF. Imagen modificada de Fuentes et al., 2009.

2. Retraso en el crecimiento y en el desarrollo:

Los niños con TEAF pueden presentar retraso en el crecimiento postnatal y prenatal. Además, también es característico que tengan un menor peso al nacer y una estatura menor que los niños sanos (Popova et al., 2023).

3. Anomalías faciales:

En la Figura 9 se observan los rasgos faciales característicos de un niño con TEAF. Se puede apreciar cabeza pequeña, epicantos, perfil mediofacial plano, surco nasolabial liso, puente nasal bajo, aberturas oculares pequeñas, nariz corta, labio superior delgado., mandíbula subdesarrollada (Denny et al., 2017).

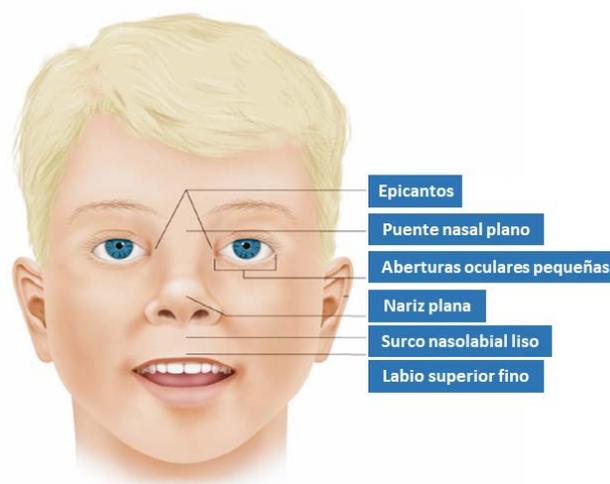


Figura 9. Características físicas TEAF. Imagen modificada de Denny et al., 2017



Figura 10. Niños con FAS. Imagen extraída de www.medicinaysaludpublica.com

Como podemos observar en las imágenes (fig. 9,10,11), las anomalías faciales algunas veces no son muy apreciables a simple vista, por lo que podríamos esperar que son personas sanas.



Figura 11. Características físicas de adultos con TEAF. Imagen tomada de BBC NEWS <https://www.bbc.com/mundo/noticias-46428171>.

4. Problemas en la salud física: como problemas auditivos o de la visión, trastornos del sueño, sistema inmune débil y problemas dentales. Además de malformaciones cardíacas, renales o esqueléticas (Caputo et al., 2016).

5. Dificultades en el comportamiento y emocionales: impulsividad, hiperactividad, problemas de conducta, dificultades para regular el estado de ánimo, déficit de atención, dificultades en las habilidades sociales (Moore et al., 2014).

Posible tratamiento:

Actualmente, no existe un tratamiento específico para revertir el efecto de la exposición al alcohol en la gestación, pues la única prevención válida es evitar su exposición. Es por ello que existen múltiples estudios que intentan encontrar mecanismos para prevenir los efectos teratógenos del alcohol.

En el embarazo se necesitan demandas significativas de diversos nutrientes para el correcto desarrollo del feto, y los déficits de los mismos pueden ocasionar malformaciones congénitas, necrobiosisfetal, o deterioro del sistema inmune del feto, entre otras cosas. Es por ello que se ha demostrado el papel tan importante de la suplementación nutricional durante la gestación (Biswas et al., 2022).

Se ha demostrado que administrando sustancias antioxidantes como vitamina C, cúrcuma, y resveratrol, se puede reducir el estrés oxidativo debido al etanol. Además el uso de

vitamina E reduce la pérdida de células de Purkinje en ratas, y administrándola con beta carotenos y vitamina C, se reduce la pérdida de células del hipocampo. De la misma manera, la vitamina A demostró mejorar anomalías físicas como el tamaño de los ojos y la estatura. Asimismo, los suplementos alimenticios con ácido fólico, selenio (Ojeda et al., 2018), DHA o L-glutamina han demostrado reducir notablemente la toxicidad inducida por el consumo de etanol en madres con alto riesgo de concebir a un niño con TEAF (Popova et al., 2021).

El déficit en **ácido fólico** (AF) es uno de los signos más notables del consumo de alcohol durante y antes del embarazo, por lo tanto, su administración en forma de suplemento como antioxidante ha demostrado ser muy útil en estudios sobre animales expuestos al alcohol. El ácido fólico es necesario durante la gestación porque ayuda a mantener la replicación celular, además su déficit está relacionado con muchos defectos en el nacimiento (Ojeda et al., 2018). En estudios realizados en animales, las gestantes expuestas al etanol presentan un menor número de crías y una mayor mortalidad de las mismas, unido a un menor tamaño y un déficit en el crecimiento postnatal. En cambio, en el caso de las madres expuestas al etanol y suplementadas con ácido fólico ocurría lo contrario. Por tanto, estos autores concluyen que el suplemento de AF podría mejorar algunos de los parámetros gestacionales y crecimiento de los animales expuesto al etanol.

El consumo crónico de alcohol ha demostrado alterar la biodisponibilidad del **Selenio** (Se), así como su acción antioxidante (Ojeda et al., 2021). El genoma humano comprende 25 genes que codifican selenoproteínas, las cuales están involucradas principalmente en la homeostasis del estrés oxidativo. Además, el Se es crucial para la producción de hormonas tiroideas, síntesis de ADN, inmunidad y fertilidad (Manojlović-Stojanosk et al., 2022).

En un estudio realizado en ratas Wistar, (Jotty et al., 2009), se midieron los niveles de Se en muestras de suero, orina, heces y diversos tejidos de las ratas madre, determinando la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx). Los resultados mostraron que el consumo de alcohol altera la biodisponibilidad y la retención del Se en corteza cerebral, músculo, glándula mamaria y salival. En cambio se observa un aumento de la retención de selenio en el corazón, hígado y bazo. Además, el consumo de alcohol disminuyó la actividad de la GPx en suero, indicativo de una reducción del poder antioxidante. Estos valores se restablecían correctamente tras administrar el suplemento de Se a los animales que habían consumido alcohol, excepto en la corteza cerebral (Jotty et al., 2009).

De esta forma, estos autores concluyen que la suplementación con Se presenta un gran potencial para mitigar los efectos perjudiciales del consumo de etanol.

Estos autores en estudios posteriores suplementaron la dieta con dos antioxidantes: el AF y el Se, nutrientes que se encuentran disminuidos en las madres expuestas al alcohol durante la gestación y la lactancia, comprobando que estos suplementos podían prevenir la oxidación que el alcohol provoca sobre el hígado de la descendencia, ya que encontraron una disminución en la oxidación de proteínas en las crías expuestas al alcohol. Por lo que el efecto de los dos suplementos podría ser efectivo para neutralizar el daño oxidativo que el consumo de alcohol provoca sobre el hígado de las crías (Ojeda et al., 2009).

5. Conclusiones:

1. El consumo crónico de alcohol puede interferir en la espermatogénesis y en la motilidad del espermatozoide, afectando a la fertilidad masculina. Además puede producir disfunción eréctil y anomalías en el aparato reproductor masculino.
2. El consumo crónico de alcohol puede afectar a la regulación hormonal de hombres y mujeres, incluyendo la síntesis de hormonas como la testosterona, LH, FSH y estradiol.
3. El consumo de alcohol crónico reduce los niveles de estrógenos y aumenta los de testosterona. Por el contrario, el consumo moderado en mujeres en edad reproductiva puede elevar los niveles de estrógenos y suprimir la producción de progesterona. Además se ha mencionado una posible ovotoxicidad por la exposición al etanol.
4. El consumo de alcohol durante el embarazo a cualquier dosis puede tener efectos perjudiciales en el feto, ocasionando algún trastorno del espectro alcohólico fetal.
5. La suplementación con antioxidantes ha demostrado reducir notablemente el daño oxidativo producido por el consumo de alcohol en animales de experimentación.

Conclusión final:

Como futura profesional de la salud y conocedora de los riesgos que produce el alcohol sobre el organismo, es mi deber promover un consumo responsable en los jóvenes. Además, debemos concienciar de su efecto teratógeno durante su consumo en el embarazo, así como la posibilidad de la descendencia de padecer un TEAF, ya que este problema es altamente prevenible evitando totalmente la exposición al alcohol. Por último, considero que es necesario seguir estudiando la relación que tiene la exposición al etanol sobre la fertilidad de ambos sexos, ya que sigue habiendo muchas preguntas sin resolver.

6. Bibliografía:

- Ávila Escribano JJ, Pérez Madruga A, Olazábal Ulacia JC, López Fidalgo J. Disfunciones sexuales en el alcoholismo. *Adicciones*. 15 de diciembre de 2004;16(4):275.
- Best CA, Laposata M. Fatty acid ethyl esters: Toxic non-oxidative metabolites of ethanol and markers of ethanol intake. *Front Biosci*. 2003;8:e203-18.
- Biswas K, McLay J, Campbell FM. Selenium Supplementation in Pregnancy- Maternal and Newborn Outcomes. Johnston CS, editor. *J Nutr Metab*. 4 de mayo de 2022;2022:1-9.
- Bouayed J, Bohn T. Exogenous Antioxidants—Double-Edged Swords in Cellular Redox State: Health Beneficial Effects at Physiologic Doses versus Deleterious Effects at High Doses. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(4):228-37.
- Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2016;108(2):174-80.
- Ceccanti M, Coccurello R, Carito V, Ciafrè S, Ferraguti G, Giacobuzzo G, et al. Paternal alcohol exposure in mice alters brain NGF and BDNF and increases ethanol-elicited preference in male offspring. *Addict Biol*. 2016;21(4):776-87.
- Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis*. noviembre de 2012;16(4):667-85.
- Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *Can Med Assoc J*. 16 de febrero de 2016;188(3):191-7.
- Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci*. 2007;81(3):177-87.

- De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* diciembre de 2020;18(1):21.
- Denny L, Coles S, Blitz R. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. 2017;96(8).
- Duany NA, Hernández MG. Alcohol, función sexual y masculinidad . *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012;28(4):.
- Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol.* marzo de 2018;16(1):10-20.
- Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod Fertil.* 8 de enero de 2021;2(1):R13-26.
- Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 29 de diciembre de 2021;19(1):328.
- Finn D. The Endocrine System and Alcohol Drinking in Females. *Alcohol Res Curr Rev.* 2020;40(2):arcr.v40.2.02.
- Fox DJ, Pettygrove S, Cunniff C, O’Leary LA, Gilboa SM, Bertrand J, et al. Fetal Alcohol Syndrome Among Children Aged 7–9 Years — Arizona, Colorado, and New York, 2010. 2015;64(3).
- Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol.* 2000;35(5):417-23.
- Gupta R, Ratan A, Rajesh C, Chen R, Kim HL, Burhans R, et al. Sequencing and analysis of a South Asian-Indian personal genome. *BMC Genomics.* diciembre de 2012;13(1):440.
- Halmesmäki e, autti i, granström ml, stenman uh, ylikorkala o. Estradiol, Estriol, Progesterone, Prolactin, and Human Chorionic Gonadotropin in Pregnant

Women with Alcohol Abuse*. J Clin Endocrinol Metab. 1 de enero de 1987;64(1):153-6.

- He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cell Physiol Biochem. 2017;44(2):532-53.
- Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, et al. Male alcohol consumption and fecundability. Hum Reprod. 28 de abril de 2020;35(4):816-25.
- Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics. 1 de agosto de 2016;138(2):e20154256.
- Instituto Nacional de Estadística. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda). [Consultado en Marzo 2023]. 2020 [en línea] Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?c=INESeccion_C&p=1254735110672&pagenam e=ProductosYServicios%2FPYSLayout&cid=1259926698156&L=1#:~:text=to dos%20los%20d%C3%ADas,-.Consumo%20de%20alcohol,7%25%20en%20las%20mujeres
- Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. Hum Reprod. agosto de 2014;29(8):1801-9.
- Jiang L, Gulanski BI, De Feyter HM, Weinzimer SA, Pittman B, Guidone E, et al. Increased brain uptake and oxidation of acetate in heavy drinkers. J Clin Invest. 1 de abril de 2013;123(4):1605-14.
- Jotty K, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Murillo ML, Carreras O. Selenium tissue distribution changes after ethanol exposure during gestation and lactation: Selenite as a therapy. Food Chem Toxicol. 2009;47(10):2484-9.
- Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. Maturitas. 2007;57(2):139-53.

- Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas*. 2006;54(1):27-38.
- Koh PO, Kim MO. Ethanol Exposure Decreases Cell Proliferation and Increases Apoptosis in Rat Testes. *J Vet Med Sci*. 2006;68(10):1013-7.
- Li H, Li N, Lu Q, Yang J, Zhao J, Zhu Q, et al. Chronic alcohol-induced dysbiosis of the gut microbiota and gut metabolites impairs sperm quality in mice. *Front Microbiol*. 1 de diciembre de 2022;13:1042923.
- Li N, Fu S, Zhu F, Deng X, Shi X. Alcohol intake induces diminished ovarian reserve in childbearing age women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(2):516-21.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. abril de 2018;Volume 13:757-72.
- Manojlović-Stojanoski M, Borković-Mitić S, Nestorović N, Ristić N, Trifunović S, Stevanović M, et al. The Effects of BSA-Stabilized Selenium Nanoparticles and Sodium Selenite Supplementation on the Structure, Oxidative Stress Parameters and Selenium Redox Biology in Rat Placenta. *Int J Mol Sci*. 28 de octubre de 2022;23(21):13068.
- Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *Int J Environ Res Public Health*. 21 de diciembre de
- Marmorstein NR, Iacono WG, McGue M. Alcohol and illicit drug dependence among parents: Associations with offspring externalizing disorders. *Psychol Med*. 2009;39(1):149-55.
- Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Neuropsychological and Behavioral Features. *Neuropsychol Rev*. junio de 2011;21(2):81-101.
- Maya-Enero S, Ramis-Fernández SM, Astals-Vizcaino M, García-Algar Ó. Perfil neurocognitivo y conductual del trastorno del espectro alcohólico fetal. *An Pediatría*. septiembre de 2021;95(3):208.e1-208.e9.

- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Informe EDADES. 2022 [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Límites del consumo de bajo riesgo de alcohol. [Consultado en Marzo 2023]. 2021 [en línea]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/alcohol/documentosTecnicos/limiteConsumoBajoRiesgo.htm>
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Monografía Alcohol consumos y consecuencias. 2021 [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2021_Monografia_Alcohol_consumos_y_consecuencias.pdf
- Moldovan GL, Pfander B, Jentsch S. PCNA, the Maestro of the Replication Fork. Cell. mayo de 2007;129(4):665-79.
- Moore EM, Migliorini R, Infante MA, Riley EP. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Recent Neuroimaging Findings. Curr Dev Disord Rep. 2014;1(3):161-72.
- Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility
- Muti P, Trevisan M, Micheli A, Krogh V, Bolelli G, Sciajno R, et al. Alcohol consumption and total estradiol in premenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7(3):189-93.
- Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. Maturitas. 2005;52(3-4):337-47.
- Naik VD, Lee J, Wu G, Washburn S, Ramadoss J. Effects of nutrition and gestational alcohol consumption on fetal growth and development. Nutr Rev. 9

- Naik VD, Lee J, Wu G, Washburn S, Ramadoss J. Effects of nutrition and gestational alcohol consumption on fetal growth and development. *Nutr Rev.* 9 de mayo de 2022;80(6):1568-79.
- Nguyen-Thanh T, Hoang-Thi AP, Anh Thu DT. Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. *Heliyon.* mayo de 2023;9(5):e15723.
- Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, et al. Alcohol and the Brain. *Nutrients.* 4 de noviembre de 2021;13(11):3938.
- Ojeda L, Nogales F, Murillo L, Carreras O. The role of folic acid and selenium against oxidative damage from ethanol in early life programming: A review. *Biochem Cell Biol* 2018;96(2):178-188.
- Ojeda ML, Nogales F, Jotty K, Barrero MJ, Murillo ML, Carreras Sánchez O. Dietary selenium plus folic acid as an antioxidant therapy for ethanol-exposed pups. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2009;86(6):490-495.
- Ojeda ML, Nogales F, Romero-Herrera I, Carreras O. Fetal Programming Is Deeply Related to Maternal Selenium Status and Oxidative Balance; Experimental Offspring Health Repercussions. *Nutrients.* 18 de junio de 2021;13(6):2085.
- Peck JD, Quaas AM, Craig LB, Soules MR, Klein NA, Hansen KR. Lifestyle Factors Associated With Histologically Derived Human Ovarian Non-growing Follicle Count in Reproductive Age Women. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(3):160-1.
- PETTERSSON P, ELLSINGER B -M., SJÖBERG C, BJÖRNTORP P. Fat distribution and steroid hormones in women with alcohol abuse. *J Intern Med.* 1990;228(4):311-6.
- Popova S, Charness ME, Burd L, Crawford A, Hoyme HE, Mukherjee RAS, et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Nat Rev Dis Primer [Internet].* 2023;9(1).

- Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's Impact on the Fetus. *Nutrients*. 29 de septiembre de 2021;13(10):3452.
- Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. marzo de 2017;5(3):e290-9.
- Popova S, Lange S, Shield K, Burd L, Rehm J. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among special subpopulations: a systematic review and meta-analysis.
- Rahimipour M, Talebi AR, Anvari M, Sarcheshmeh A, Omid M. Effects of different doses of ethanol on sperm parameters, chromatin structure and apoptosis in adult mice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 17 de julio de 2013;170.
- Ramírez N, Estofán G, Tissera A, Molina R, Luque EM, Torres PJ, et al. Do aging, drinking, and having unhealthy weight have a synergistic impact on semen quality? *J Assist Reprod Genet*. noviembre de 2021;38(11):2985-94.
- Real Academia Española. Definición de alcohol. [Consultado en Marzo 2023] Disponible en: <https://dle.rae.es/alcohol>
- Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(9):722-7.
- Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. enero de 2017;34(1):38-47.
- Rodprasert W, Toppari J, Virtanen HE. Environmental toxicants and male fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. febrero de 2023;86:102298.
- Salari N, Hasheminezhad R, Almasi A, Hemmati M, Shohaimi S, Akbari H, et al. The risk of sexual dysfunction associated with alcohol consumption in

women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* [Internet]. 2023;23(1).

- Seth D, Haber PS, Syn WK, Diehl AM, Day CP. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: Classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol Aust.* 2011;26(7):1089-105.
- Slevin E, Baiocchi L, Wu N, Ekser B, Sato K, Lin E, et al. Kupffer Cells. *Am J Pathol.* noviembre de 2020;190(11):2185-93.
- Slevin E, Baiocchi L, Wu N, Ekser B, Sato K, Lin E, et al. Kupffer Cells. *Am J Pathol.* noviembre de 2020;190(11):2185-93.
- Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* marzo de 2018;463:131-41.
- Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* marzo de 2018;463:131-41.
- Valimaki MJ, Laitinen K, Tiitinen A, Steman U -H., Ylöstalo P. Gonadal function and morphology in non-cirrhotic female alcoholics: A controlled study with hormone measurements and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(6):462-6.
- Wu H, Hightow-Weidman LB, Gay CL, Zhang X, Beagle S, Hall L, et al. Unreported Male Sex Partners Among Men with Newly Diagnosed HIV Infection — North Carolina, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 de septiembre de 2015;64(37):1037-41.
- Xia R, Jin L, Li D, Liang H, Yang F, Chen J, et al. Association Between Paternal Alcohol Consumption Before Conception and Anogenital Distance of Offspring. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;42(4):735-42.
- Yan C, Hu W, Tu J, Li J, Liang Q, Han S. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J Transl Med* [Internet].

2023;21(1). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85159552357&doi=10.1186%2fs12967-023-04166-8&partnerID=40&md5=b0f8e90270ce3148de011810579a0e15>

- Yang S, Lian G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem.* abril de 2020;467(1-2):1-12.
- Yeligar SM, Harris FL, Hart CM, Brown LAS. Ethanol Induces Oxidative Stress in Alveolar Macrophages via Upregulation of NADPH Oxidases. *J Immunol.* 15 de abril de 2012;188(8):3648-57.