

Efectos epigenéticos del consumo de sustancias psicoactivas en células germinativas masculinas y sus implicaciones en el neurodesarrollo de la descendencia: una revisión narrativa

Epigenetic effects of psychoactive substance use on male germ cells and its implication for the neurodevelopment of offspring: A narrative review

Oscar Tecpa Hernández^a, Alondra Elizabeth Pérez Tlapa^a, Yessica Ibelith Cosme Herrera^a, María Evelina Torres García^b

^aLicenciatura en Médico Cirujano, Universidad de la Salud del Estado de Puebla (USEP), Av. Reforma 722, colonia Centro, C. P. 72000, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México

^bCoordinación de Investigación, Universidad de la Salud del Estado de Puebla(USEP), Av. Reforma 722, colonia Centro, C. P. 72000, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México

Autor de correspondencia: María Evelina Torres García

+52 1 44 23 02 09 98

evelina.tg@gmail.com

Av. Reforma 722, colonia Centro, C. P. 72000, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México

Oscar Tecpa Hernández

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0919-7903>

Alondra Elizabeth Pérez Tlapa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1390-1648>

Yessica Ibelith Cosme Herrera

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0475-8123>

María Evelina Torres García

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8298-4223>

Recepción: 16/11/2025

Aceptado: 22/05/2026

Publicado en línea: 2/07/2026

DOI: <https://doi.org/10.62954/n7ckx122>

Resumen

El consumo de sustancias psicoactivas se ha asociado negativamente con la fertilidad masculina, comprometiendo no sólo la calidad seminal, sino también la integridad genética y epigenética de los espermatozoides, estas alteraciones pueden tener implicaciones importantes para el neurodesarrollo de la descendencia. La evidencia actual indica que sustancias como alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína inducen cambios en la metilación del ADN, modificación de histonas y disrupción de ARN's no codificantes en las células germinales masculinas. El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar cómo los cambios epigenéticos inducidos por el consumo preconcepcional paterno de sustancias psicoactivas pueden afectar el desarrollo cerebral de la descendencia. Para ello, se realizó una revisión narrativa con enfoque integrador mediante la búsqueda de literatura científica en diversas bases de datos, incluyendo artículos en inglés publicados entre 2020 y 2025, seleccionados según su relevancia en los campos de la epigenética y la reproducción. Los resultados evidencian que dichas modificaciones epigenéticas en el esperma afectan genes clave como *BDNF*, *DLGAP2*, *Cdkn1a* y *Shank1*, relacionados con la plasticidad sináptica, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la función dopaminérgica y con un mayor riesgo de autismo. En modelos animales, estas alteraciones persisten en el cerebro de la descendencia, manifestándose en trastornos del comportamiento, déficit atencional y menor sensibilidad a las drogas. La evidencia sugiere que los espermatozoides expuestos a sustancias psicoactivas influyen en la transmisión de huellas epigenéticas a la descendencia, lo que afectaría la programación cerebral y aumentaría el riesgo de trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave: Epigenética, espermatozoides, neurodesarrollo, sustancias psicoactivas

Abstract

The consumption of psychoactive substances has been negatively associated with male fertility, compromising not only semen quality but also the genetic and epigenetic integrity of spermatozoa; these alterations may have significant implications for the neurodevelopment of the offspring. Current evidence indicates that substances such as alcohol, tobacco/nicotine, cannabis, and cocaine induce changes in DNA methylation, histone modification, and disruption of non-coding RNAs in male germ cells. The aim of this review was to analyze how epigenetic changes induced by paternal preconception exposure to psychoactive substances may affect the brain development of the offspring. To achieve this, an integrative narrative review was conducted through a search of scientific literature in various databases, including English-language articles published between 2020 and 2025, selected based on their relevance in the fields of epigenetics and reproduction. The findings indicate that such epigenetic modifications in sperm impact key genes, including *BDNF*, *DLGAP2*, *Cdkn1a*, and *Shank1*, which are involved in synaptic plasticity, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, dopaminergic function, and an increased risk of autism. In animal models, these alterations persist in the brains of the offspring, manifesting as behavioral disorders, attention deficits, and reduced drug sensitivity. This evidence suggests the role of sperm exposed to psychoactive substances in transmitting epigenetic marks to the next generation, affecting brain programming and increasing the risk of neurodevelopmental disorders.

Keywords: Epigenetics, Spermatozoa, Neurodevelopment, Psychoactive Substances

Introducción

En México, el consumo de sustancias psicoactivas representa un grave problema de salud pública, con un incremento significativo del 7.8% en 2011 al 10.3% en 2017 en la población en general¹, en paralelo a una disminución en la percepción social del riesgo asociado al consumo de estas sustancias².

Datos de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) revelan una alta prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en la población de 12 a 65 años: 71.0% ha consumido alcohol, 46.8% tabaco, 12.5% cannabis y 3.5% cocaína al menos una vez en su vida^{3,4}. Destaca el inicio temprano del consumo, particularmente entre adolescentes y adultos jóvenes, así como una prevalencia significativamente mayor en hombres, quienes concentran alrededor del 80% de los casos reportados³. A nivel estatal, Puebla se encuentra entre las entidades con mayor demanda de atención por consumo de sustancias, principalmente alcohol, tabaco y cannabis⁵. Este patrón de consumo sostenido entre varones en edad reproductiva plantea implicaciones no sólo individuales, sino también transgeneracionales, debido a los posibles efectos epigenéticos sobre la línea germinal masculina.

Históricamente la investigación se ha centrado en el consumo de sustancias por parte de la madre antes, durante el embarazo y la lactancia, sin embargo, estudios recientes destacan que la exposición paterna preconcepcional puede modificar epigenéticamente la línea germinal masculina, afectando procesos clave del desarrollo embrionario y el neurodesarrollo en la descendencia. Esto hace especialmente relevante abordar los posibles efectos teratogénicos asociados al consumo paterno previo a la concepción⁶.

Diversas investigaciones han demostrado que el consumo de sustancias psicoactivas puede inducir modificaciones epigenéticas en las células germinales masculinas, incluyendo alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y disrupción en la expresión de ARN no codificantes, procesos esenciales en la regulación de genes del desarrollo neuronal^{7,8}. Estos cambios afectan genes críticos como *BDNF*, *DLGAP2*, *Cdkn1a* y *Shank1*, implicados en la plasticidad sináptica, la función dopaminérgica, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el riesgo de desarrollar trastornos del espectro autista^{7,9-13}.

Sin embargo, aún existen vacíos considerables en la literatura respecto al impacto específico del consumo paterno

preconcepcional y su potencial para transmitir marcas epigenéticas a las siguientes generaciones¹³⁻¹⁵.

Ante esta situación, el objetivo de esta revisión fue describir y analizar críticamente la evidencia actual sobre los efectos del consumo de alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína por parte de los varones antes de la concepción en las marcas epigenéticas de los espermatozoides, así como su posible relación con alteraciones en el neurodesarrollo de la descendencia.

Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa con un enfoque integrador con el objetivo de identificar, analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre los mecanismos epigenéticos en espermatozoides asociados al consumo paterno de sustancias psicoactivas, específicamente alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína, y su impacto en el neurodesarrollo de la descendencia.

La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo los principios de la Declaración PRISMA como guía para la identificación, selección y organización de la literatura actual, sin que ello implicara la sistematización de los resultados. Las bases de datos electrónicas empleadas fueron: *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect* y

EBSCOhost, utilizando la siguiente operación de búsqueda:

("epigenetic modification" OR "DNA methylation" OR "histone modification" OR "non-coding RNA") AND ("male germ cells" OR "sperm" OR "male reproductive cells") AND ("alcohol" OR "tobacco" OR "nicotine" OR "cocaine" OR "cannabis" OR "THC") AND ("neurodevelopment" OR "neuronal").

Se incluyeron, en su mayoría, estudios originales y revisiones sistemáticas publicados en inglés entre enero de 2020 y junio de 2025, que abordan específicamente la exposición preconcepcional paterna a dichas sustancias. Además, se incluyeron artículos publicados con anterioridad a 2020 que, por la relevancia y solidez de su contenido, aportaron información complementaria y necesaria para el desarrollo integral de la revisión. Se excluyeron los trabajos centrados exclusivamente en los efectos maternos, prenatales o postnatales, así como aquellos sin relación directa con mecanismos epigenéticos en células germinales masculinas. La selección de los artículos se realizó en 2 fases: 1) Revisión de títulos y resúmenes, y 2) Revisión de texto completo. Este proceso se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores; en caso de discrepancias, estas fueron resueltas

mediante consenso y, cuando fue necesario, con la intervención de un tercer revisor. Los artículos incluidos fueron seleccionados en función de su relevancia temática y de su contribución al entendimiento de los mecanismos epigenéticos implicados, lo que permitió elaborar una síntesis narrativa estructurada.

Resultados.

Se identificaron 6,415 artículos, de los cuales se seleccionaron 45 tras un proceso de cribado. A partir de esta selección, se definieron los siguientes apartados temáticos para facilitar la lectura y el análisis de la información: 1) alteraciones en procesos genéticos y epigenéticos clave asociados al consumo paterno de sustancias, 2) alcohol, 3) tabaco y nicotina, 4) cannabis y 5) cocaína. Cada sección aborda la implicación de cada sustancia psicoactiva en el neurodesarrollo, con énfasis en sus efectos sobre los mecanismos genéticos y epigenéticos.

1. Alteraciones en procesos genéticos y epigenéticos clave asociados al consumo paterno de sustancias

El consumo de sustancias psicoactivas se ha asociado con alteraciones en la información epigenética de las células germinales masculinas^{11,16,17}, incluyendo cambios en la metilación del ADN, modificación de las histonas y expresión de ARN no codificante. Asimismo, se han identificado alteraciones en la integridad funcional del material genético del espermatozoide^{8,11,18,19}. Ciertos estudios reportan que dichas alteraciones epigenéticas tienen el potencial de afectar negativamente el proceso de desarrollo embrionario en la descendencia, incrementando el riesgo de trastornos del neurodesarrollo y otras consecuencias en la salud a largo plazo²⁰⁻²³.

1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético involucrado en la regulación génica. Consiste en la adición de un grupo metilo a una base nitrogenada, principalmente en el carbono 5 de las citocinas ubicadas en regiones promotoras con alta densidad de dinucleótidos citosina-fosfato-guanina (CpG) y otros elementos reguladores^{24,25}. Este proceso es regulado por las enzimas ADN metiltransferasas, *DNMT1* para metilaciones de mantenimiento y *DNMT3A/DNMT3B* responsables de las metilaciones de novo, regulando así el nivel

de metilación del ADN, influyendo en la capacidad de los factores de transcripción para unirse al ADN y activar o reprimir genes. En condiciones fisiológicas, la metilación es esencial para procesos clave como la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y la regulación del desarrollo embrionario²⁶.

Las investigaciones analizadas mencionan que, la exposición paterna a sustancias psicoactivas se asocia con modificaciones en los patrones de metilación del ADN en células germinales masculinas, incluyendo hipometilación o hipermetilación en genes específicos^{8,27}. Algunos estudios documentan que el consumo de sustancias como alcohol, cocaína, cannabis y nicotina podría generar cambios significativos en la metilación del ADN de los espermatozoides⁷. Particularmente, se reportó que el alcohol puede inducir hipometilación en genes como el del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*, por sus siglas en inglés) y el gen 3 expresado de manera paterna (*PEG3*), involucrados en la regulación del desarrollo cerebral y la conducta; estas marcas epigenéticas anómalas parecen ser resistentes a la reprogramación epigenética tras la fecundación y persisten en los tejidos de la descendencia^{9,10,28}.

En el caso de la nicotina, se ha observado hipometilación en regiones promotoras del gen que codifica el receptor dopaminérgico tipo 2 (*Drd2*), impactando en la neurotransmisión dopaminérgica en la progeñe²⁸. Estas modificaciones se han identificado en regiones reguladoras como promotores o enhancers, asociadas con cambios en la expresión génica en tejidos como el sistema nervioso o el testículo²⁹.

1.2 Modificaciones de histonas

Las histonas son proteínas nucleares esenciales en células eucariotas, cuya función principal es formar el nucleosoma, unidad estructural de compactación del ADN cromosómico dentro del núcleo. El nucleosoma está constituido por ocho histonas centrales, dos copias de *H2A*, *H2B*, *H3* y *H4*, ensambladas, formando un octámero alrededor del cual se enrollan ~150pb de ADN³⁰. Las colas N-terminales de estas histonas pueden sufrir diversas modificaciones postraduccionales, como acetilación, metilación, fosforilación o ubiquitinación. Dichas modificaciones generan patrones únicos en las histonas que regulan la accesibilidad del ADN, por lo que la modulación de la expresión génica es dependiente de cada patrón³¹. En las células germinales masculinas, la mayoría del

material genético es empaquetado por protaminas generando mayor compactación del ADN, no obstante entre el 5-10% de histonas se conserva, principalmente se concentran en donde se encuentran los genes del desarrollo embrionario, por lo que cualquier alteración en sus marcas epigenéticas tiene un impacto en la programación del cigoto^{16,22,30}. Por ejemplo, la acetilación de residuos de lisina en las histonas *H3* o *H4* se asocia con una estructura de cromatina abierta, favoreciendo la transcripción génica. En contraste, la metilación de regiones específicas como *H3K9me3* o *H3K27me3* se relaciona con el silenciamiento transcripcional y la formación de heterocromatina, estas modificaciones son catalizadas por familias específicas de enzimas, incluyendo histona acetiltransferasas (HATs), histona desacetilasas (HDACs), histona metiltransferasas (HMTs) y desmetilasas (HDMs)^{7,32,33}.

La exposición a sustancias psicoactivas altera directamente este código epigenético. En modelos animales, la exposición a cocaína ha demostrado incrementar la acetilación de *H3* y la metilación de *H4* en genes relacionados con la respuesta de recompensa, como *fosB*. En el caso de la nicotina, se han descrito modificaciones represivas, como *H3K9me3*,

en espermatozoides³²; estas se asocian con daños en la estructura de la cromatina que comprometen procesos esenciales como la maduración espermática y la fertilización. Asimismo, se ha reportado que el alcohol modifica la expresión de enzimas epigenéticas como las histonas deacetilasas *HDAC1* y *HDAC2*, evitando una transcripción génica precisa durante la espermatogénesis^{28,31}.

1.3 Expresión de ncRNAs

El ARN no codificante (ncRNA) comprende un conjunto de moléculas implicadas en la regulación postranscripcional del genoma. Entre los tipos más estudiados se encuentran los microARNs (miRNAs), los ARN pequeños interferentes (siRNAs), los ARN asociados a piwi (piRNAs) y los fragmentos pequeños derivados del tRNA (tsRNAs)^{34,35}. Distintos subtipos de ARN no codificantes (ncRNAs) desempeñan funciones esenciales en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Los miRNAs pueden inducir represión translacional y degradación del ARNm mediante miRISC (miRNA-induced silencing complex), nucleado por la proteína Argonauta (AGO), que recluta a GW182/TNRC6 y favorece la desadenilación de la cola poli(A), promoviendo así la inestabilidad y posterior degradación del

transcrito. Por su parte, los fragmentos pequeños derivados de tsRNAs pueden inhibir el inicio de la traducción mediante interacciones complementarias con ARN diana o a través del desplazamiento de factores de iniciación, como eIF4G y eIF4A³⁶⁻³⁸. Asimismo, piRNAs forman complejos con proteínas PIWI que reconocen al ARN diana por complementariedad de secuencia, induciendo su silenciamiento mediante escisión endonucleolítica o represión postranscripcional, además de participar en la restricción de elementos transponibles³⁴.

En los espermatozoides, el repertorio de ncRNAs constituye un mecanismo clave de transmisión de información epigenética paterna. En particular, los tsRNAs y piRNAs han demostrado ser determinantes en la modulación temprana de la programación embrionaria^{17,34,39}.

Se ha documentado que la exposición a sustancias psicoactivas influye profundamente en la configuración de los perfiles de ncRNAs en espermatozoides. Por ejemplo, el consumo de tabaco se ha asociado con una disminución en la expresión de miRNAs como miR-34b, miR-421 y miR-450b, los cuales regulan genes críticos para la espermatogénesis y el neurodesarrollo^{7, 35}.

De manera similar, el alcohol y la cocaína alteran el contenido de tsRNAs y piRNAs en

el espermatozoide, afectando la programación epigenética del cigoto^{7,39}. Estas modificaciones no sólo son heredables, sino que también podrían influir en la conducta, la sensibilidad al estrés y la respuesta a drogas en la descendencia, configurando un posible vínculo molecular entre la exposición ambiental paterna y la transmisión transgeneracional^{7,23}.

1.4 Alteración de genes específicos

Diversos genes clave en procesos como la plasticidad neuronal y la diferenciación celular tienden a sufrir modificaciones derivadas del consumo de sustancias⁴⁰. Entre estos, el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) destaca por su papel en el desarrollo, mantenimiento y función del sistema nervioso central, principalmente en la supervivencia neuronal, sinaptogénesis y memoria^{8,9,10,12,28}. Evidencias recientes indican que la exposición paterna a sustancias como alcohol y cocaína puede inducir alteraciones en la metilación y acetilación del *BDNF* en espermatozoides, lo que se relaciona con afectaciones en la memoria, conductas de ansiedad y la sensibilidad a recompensas en la descendencia^{7,9,10,20}.

Otros genes de relevancia incluyen *PEG3*, implicado en impronta genómica, cuya

expresión depende casi exclusivamente del alelo paterno²⁸; *PEG3* regula procesos críticos durante el desarrollo, como la organización neuronal, la supervivencia celular, el crecimiento embrionario y la función placentaria^{6,9,10,13,21}.

Asimismo, se han identificado alteraciones en *CDH1*, que codifica la cadherina neuronal 1 y participa en la adhesión celular, migración neuronal y formación sináptica^{13,15}. *NRXN1*, fundamental para el establecimiento y mantenimiento de sinapsis excitadoras e inhibitoras, y los genes *SHANK1/SHANK3*, componentes del andamiaje postsináptico esenciales para la plasticidad sináptica y la excitabilidad neuronal. También se han visto afectados *DLG4*, PSD-95, proteína que estabiliza los complejos postsinápticos y que, de acuerdo con la literatura está relacionada con la formación de la memoria^{13,15,22}; *DVL2*, regulador de la vía Wnt involucrado en proliferación y diferenciación neuronal^{27,31}; y *CDKN1A*, crítico para la neurogénesis y la regulación del ciclo celular neuronal^{13,22}. Además, genes improntados como *IGF2* y reguladores epigenéticos como *MeCP2* también muestran susceptibilidad a alteraciones inducidas por alcohol, nicotina o cannabis, afectando rutas de desarrollo neuronal y neuroendocrino^{6,21,41}.

Finalmente, se han encontrado cambios en genes de regulación epigenética como *DNMT3A*, una metiltransferasa clave para establecer nuevos patrones de metilación²⁹; y *HDAC1/2*, enzimas que regulan la desacetilación de histonas^{28,31}. Se ha reportado que el consumo de alcohol durante etapas críticas del desarrollo puede reducir la expresión de *DNMT3A* y aumentar los niveles de HDACs, interfiriendo con la espermatogénesis y la adecuada programación epigenética²⁸. Estas disrupciones permiten plantear una hipótesis sobre cómo la alteración combinada de estos genes podría contribuir a una hiporrespuesta al estrés, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y manifestaciones neuroconductuales similares a las observadas en modelos de autismo o síndrome alcohólico fetal^{20,41}.

Los genes específicos afectados asociados a los procesos de neurodesarrollo, conducta y espermatogénesis se detallan en la Tabla I.

Es importante distinguir entre efectos intergeneracionales y transgeneracionales en el contexto de la herencia epigenética. Los efectos intergeneracionales se refieren a aquellos observados en la descendencia directa (F1) como consecuencia de la exposición parental, mientras que los efectos

transgeneracionales implican la transmisión de alteraciones epigenéticas a generaciones subsecuentes (F2 en adelante) en ausencia de exposición directa. En el caso del consumo paterno de sustancias psicoactivas, la mayoría de la evidencia disponible, particularmente en modelos animales, respalda efectos intergeneracionales; sin embargo, la evidencia de transmisión transgeneracional aún es limitada y requiere mayor validación experimental. Además, estos efectos podrían ser sumatorios, ya que exposiciones múltiples pueden intensificar el impacto epigenético sobre la línea germinal y amplificar sus consecuencias en generaciones posteriores^{21,23}.

Las alteraciones epigenéticas inducidas por el consumo paterno de sustancias se han vinculado con efectos en las células germinales masculinas. Sin embargo, la mayoría de los estudios actuales solo muestran asociaciones entre exposición paterna y cambios en la descendencia, sin probar una relación causal. Aunque los modelos experimentales sugieren mecanismos biológicos plausibles, los estudios en humanos enfrentan confusiones por factores ambientales, sociales y maternos, dificultando atribuir efectos únicamente a la exposición paterna. Se

necesitan estudios longitudinales y diseños más rigurosos para aclarar si estas relaciones son causales. La Tabla II resume los mecanismos epigenéticos afectados por sustancias en los espermatozoides y sus posibles implicaciones en el neurodesarrollo de la descendencia.

2. Alcohol

Diversos estudios han evidenciado que la exposición pre o periconcepcional al alcohol puede inducir alteraciones epigenéticas significativas en los espermatozoides, con consecuencias significativas para el neurodesarrollo de la descendencia, incluso sin contacto directo durante la gestación^{21,23,42,43}. Una de las vías más afectadas es la metilación del ADN, particularmente en genes reguladores del desarrollo cerebral como *BDNF* y *PEG3*, los cuales desempeñan funciones clave en la plasticidad sináptica, memoria, la impronta genómica y crecimiento embrionario. La evidencia sugiere que el etanol provoca su hipometilación, resultando en una expresión desregulada persistente en tejidos embrionarios y cerebrales de la descendencia^{7,9,10,20,28}. Estas marcas anómalas pueden escapar al proceso de reprogramación epigenética posfecundación,

persistiendo en tejidos nerviosos de la descendencia⁴².

Además, se ha reportado una desregulación en la actividad de enzimas epigenéticas como la disminución de *DNMT3A* y el aumento de *HDAC1* y *HDAC2*, incrementando la desacetilación de histonas y promoviendo un estado cromatínico más compacto y transcripcionalmente represivo, comprometiendo la maduración espermática y la integridad funcional del genoma paterno^{28,29,31}. De acuerdo con las investigaciones, estos indicadores epigenéticos pueden heredarse e impactar la organización sináptica y la maduración de circuitos neuronales, afectando específicamente regiones cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo accumbens, estructuras fundamentales para la regulación emocional y los circuitos de recompensa^{20,21,44}.

Como consecuencia, se observan alteraciones en la respuesta al estrés, mayor susceptibilidad al consumo de alcohol en etapas posteriores, ansiedad y déficits cognitivos en la descendencia^{7,20,40}.

Asimismo, el consumo de alcohol ha mostrado inducir cambios en la acetilación de histonas (como H3K4me3), una marca asociada a cromatina activa y expresión génica²¹. También se ha demostrado

desregulación de microARNs implicados en la maduración neuronal, así como alteración en genes relacionados con neurotrofinas como *NGF* y *Trk-A*, requeridos para el desarrollo neuronal^{21,39,45}.

Estos efectos no se limitan a la primera generación. Diversas investigaciones han demostrado que las marcas epigenéticas pueden persistir en la línea germinal, incluso en ausencia de exposición directa al alcohol, destacando el papel del padre como transmisor intergeneracional de alteraciones en vías genéticas críticas como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y los genes improntados^{20,46}.

3. Tabaco y nicotina

La exposición paterna a la nicotina antes de la concepción se ha asociado con alteraciones epigenéticas en los espermatozoides, las cuales impactan directamente en el desarrollo cerebral y la conducta de la descendencia. Uno de los mecanismos reportados es la hipometilación en regiones promotoras del gen que codifica el receptor de dopamina tipo 2 (*Drd2*), alteración que afecta la formación y funcionalidad de los circuitos de recompensa y de motivación, particularmente en áreas como el estriado y la corteza frontal, áreas implicadas en el control ejecutivo y la regulación emocional^{28,40}. Además, se ha

observado la hipermetilación del microARN mmu-miR-15b, lo que modifica la expresión de genes diana regulados por este ARN no codificante y altera procesos implicados en la maduración neuronal y la homeostasis de la línea germinal^{7,28}.

A nivel cerebral, la nicotina reduce la expresión de *DNMT1* en neuronas corticales, comprometiendo la metilación de mantenimiento del ADN durante el desarrollo postnatal y afectando la maduración neuronal^{22,32}. Estas alteraciones epigenéticas pueden manifestarse fenotípicamente en la descendencia como hiperactividad, déficits en la atención y disfunción en el procesamiento emocional⁴⁰, patrones consistentes con la desregulación de vías dopaminérgicas y corticocorticales. Asimismo, se ha reportado que estos efectos pueden transmitirse a generaciones posteriores, incluso en ausencia de exposición directa, subrayando el papel del padre como vector epigenético intergeneracional que condiciona la programación cerebral de su descendencia^{17,46}.

4. Cannabis

El consumo de cannabis, particularmente del principal compuesto psicoactivo delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), ha aumentado

de manera significativa en los últimos años, especialmente en adultos jóvenes en edad reproductiva^{1,47}. Aunque la mayoría de los estudios han abordado los efectos del consumo materno durante el embarazo, evidencia reciente señala que el consumo paterno previo a la concepción también puede inducir alteraciones epigenéticas significativas en los espermatozoides, con implicaciones transgeneracionales^{20,23}.

Se ha documentado que la exposición crónica al THC produce cambios persistentes en la metilación del ADN espermático, afectando miles de sitios CpG en genes asociados al neurodesarrollo^{7,11,14,40}. Entre los genes más afectados se encuentran *Dlg4*, *Shank1*, *Nrxn1*, *Syt3* y *Lrrtm4*, los cuales participan en la sinaptogénesis, la plasticidad neuronal, la organización del andamiaje postsináptico y la comunicación sináptica dependiente de calcio^{13,48}. Estas modificaciones coinciden con patrones epigenéticos observados en tejidos cerebrales, como el núcleo accumbens, en la descendencia, lo que refuerza su relevancia funcional. Además, se ha evidenciado que estas alteraciones afectan el grado de metilación de genes involucrados en la vía Hippo, una ruta de señalización celular que regula el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular durante el desarrollo¹⁴. Los autores de estos

estudios dan a conocer que los cambios en la metilación de esta vía pueden alterar la formación y maduración neuronal vinculadas a trastornos del espectro autista^{13,15, 41}.

A nivel experimental, modelos animales han demostrado que la administración de THC por vía oral o inyectada a ratas macho durante 28 días, en dosis que simulan el consumo humano moderado (2 mg/kg) y elevado (4 mg/kg), genera en su descendencia efectos conductuales como hiperactividad en la adolescencia, deterioro en la memoria y déficit de atención, detectados mediante pruebas de reconocimiento de objetos^{13,14}. A nivel neuroanatómico, se han detectado cambios en el comportamiento vinculados a modificaciones en los circuitos entre la corteza prefrontal medial, la amígdala y el núcleo accumbens, estructuras involucradas en el control ejecutivo, la regulación emocional y la motivación, lo cual se asemeja a patrones observados en el TDAH^{4,49}.

Asimismo, se ha identificado que la marca epigenética H3K27me3, presente en células germinales tempranas, como las espermatogonias, se asocia con la estabilidad y la transmisión intergeneracional de los cambios inducidos por THC^{33,50}. Estas evidencias sugieren que, incluso tras la abstinencia, las alteraciones epigenéticas inducidas por el THC pueden persistir en la

línea germinal y afectar la programación genética y cerebral de las generaciones siguientes.

5. Cocaína

El consumo de cocaína por parte del padre ha sido asociado con alteraciones epigenéticas en las células germinales masculinas que pueden heredarse y afectar procesos del neurodesarrollo en la descendencia⁷. Uno de los principales mecanismos epigenéticos implicados es la acetilación de histonas, particularmente H3 y H4, en regiones promotoras de genes como *BDNF*, esencial para la plasticidad sináptica^{7,12,28}. Se ha demostrado que el aumento en la acetilación de este gen en el espermatozoides, se hereda a la descendencia y se correlaciona con alteraciones en la conducta asociadas a las respuestas de recompensa, la memoria y la susceptibilidad a la adicción²⁸.

Además, se ha identificado una acetilación aberrante del gen *Cdkn1a* en espermatozoides de ratas expuestas; este gen es un regulador crítico del ciclo celular durante la neurogénesis. En la descendencia, se observó una mayor expresión de *Cdkn1a* en el núcleo accumbens, lo que se correlacionó con una reducción en la autoadministración de cocaína, los autores

sugieren una posible modulación conductual mediada epigenéticamente¹².

Por otro lado, estudios han demostrado que la cocaína estimula la producción local de dopamina en los testículos a través de vías neuronales y endocrinas, activando receptores dopaminérgicos tipo 1 (DRD1) en espermatogonias y células de Leydig^{51,52}. Esta activación genera una cascada de señales que interfiere con la maquinaria epigenética espermática, alterando el reemplazo de histonas por protaminas y el silenciamiento genético por modificaciones de histonas, comprometiendo así la estabilidad y funcionalidad del genoma espermático^{12,51}. Al alterar la dinámica de protaminación y el equilibrio entre histonas acetiladas y desacetiladas, varias investigaciones sugieren que la cocaína puede inducir un estado cromatínico inestable en las células germinales. Estas marcas epigenéticas anómalas pueden transmitirse al embrión y afectar la organización sináptica y la neurogénesis en el desarrollo cerebral descendencia^{12,28,53}.

Discusión

Los hallazgos presentados en esta revisión destacan el impacto del consumo paterno de sustancias psicoactivas en la línea germinal

masculina y su implicación directa en el neurodesarrollo de la descendencia. Aunque tradicionalmente se ha centrado la atención en la exposición materna, la evidencia actual indica que el entorno preconcepcional del padre también es determinante, en particular mediante las alteraciones epigenéticas inducidas en los espermatozoides. Este fenómeno es particularmente relevante debido a que los espermatozoides retienen entre 5–10 % de histonas, especialmente en regiones que contienen genes esenciales para el desarrollo embrionario y neuronal^{15,21} lo cual los vuelve altamente susceptibles a modificaciones epigenéticas inducidas por alcohol, nicotina, cannabis o cocaína. Estas marcas pueden perdurar al borrado epigenético que ocurre tras la fecundación, persistiendo durante etapas críticas del neurodesarrollo⁴² (Figura 1).

Las alteraciones en la metilación del ADN, los cambios en la cromatina dependientes de las modificaciones de histonas y la disrupción de ARN no codificantes pueden heredarse al cigoto sin que existan mutaciones en la secuencia genética, afectando la programación de funciones cognitivas, emocionales y conductuales en la descendencia^{28,40}. Estudios realizados en modelos animales, principalmente roedores, han demostrado que el consumo de alcohol,

nicotina, cannabis y cocaína en machos previo a la concepción puede alterar la expresión de genes clave como *BDNF*, *PEG3*, *Drd2* y *Cdkn1a*, lo que se traduce en fenotipos conductuales alterados en la descendencia^{7,9,28,35}. Si bien estos modelos permiten controlar rigurosamente las variables y estudiar los efectos intergeneracionales que implican una exposición directa que afecta al embrión y los efectos transgeneracionales caracterizados por su persistencia en generaciones no expuestas^{7,40}, su aplicabilidad en humanos se ve limitada por la escasez de ensayos clínicos y por la dificultad para aislar las contribuciones paternas frente a factores maternos, ambientales y socioeconómicos en los estudios epidemiológicos. Además, aún no se ha esclarecido si estas alteraciones epigenéticas son dosis-dependientes o si presentan un efecto acumulativo entre generaciones.

Otras limitaciones importantes incluyen la alta heterogeneidad metodológica entre los estudios, con variaciones en el tipo de sustancia, la dosis, la duración y el momento de la exposición, así como en los modelos experimentales y en los métodos de evaluación epigenética. A esto se suma que el consumo en la vida real suele implicar policonsumo, por lo que los efectos aditivos

o sinérgicos siguen siendo poco explorados. Esta variabilidad dificulta la comparación de resultados y la identificación de patrones consistentes. Adicionalmente, muchos estudios presentan tamaños de muestra reducidos y periodos de seguimiento limitados, lo que restringe la evaluación de efectos a largo plazo. El énfasis predominante en mecanismos moleculares, sin una correlación clara con desenlaces clínicos o funcionales, limita la aplicabilidad, lo que resalta la necesidad de estandarizar y fortalecer los diseños.

En el contexto mexicano, esta situación adquiere especial relevancia debido a la elevada prevalencia y el inicio temprano del consumo de sustancias, especialmente en varones de entre 18 y 35 años, un grupo que se encuentra en edad reproductiva crítica¹³. Esta tendencia convierte al padre en un vector clave de transmisión epigenética. No obstante, la mayoría de los estudios no analiza si las consecuencias epigenéticas difieren según el sexo de la descendencia, lo que constituye una importante limitación para comprender plenamente el impacto. En entidades con alta incidencia, como Puebla, este fenómeno podría estar contribuyendo al aumento progresivo de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia¹⁵.

Estos hallazgos plantean la necesidad de replantear el enfoque tradicional de la salud reproductiva, reconociendo el papel del padre como agente activo en la herencia epigenética. Las estrategias médicas preventivas deben incluir al varón en edad fértil, fomentar estilos de vida saludables y considerar los factores epigenéticos como elementos clave en una política integral de salud pública con enfoque transgeneracional.

Conclusiones

El consumo de sustancias psicoactivas por parte del padre antes de la concepción constituye un factor de riesgo subestimado para la salud neuropsiquiátrica de la descendencia. La evidencia preclínica, particularmente en modelos murinos, sugiere que estas exposiciones pueden inducir modificaciones epigenéticas heredables en los espermatozoides, con el potencial de alterar la expresión de genes relacionados con la neurogénesis, la plasticidad sináptica y la regulación del comportamiento. Estas alteraciones se han asociado con posibles efectos en la fertilidad masculina y con una mayor susceptibilidad a trastornos del neurodesarrollo, como TDAH y TEA, así como una potencial predisposición al consumo de sustancias en generaciones subsecuentes.

Aunque la evidencia clínica en humanos es aún limitada, estos hallazgos son relevantes para la salud pública, particularmente en contextos como México y Puebla, donde el consumo de sustancias en población joven se mantiene en aumento. En este sentido, se requieren estudios clínicos y multidisciplinarios que integren variables biológicas y sociales para comprender mejor el impacto del estilo de vida paterno en la programación neurobiológica de la descendencia.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de la Salud del Estado de Puebla (USEP) por su apoyo y respaldo en la presentación de este trabajo.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, para esta investigación, no se han realizado

experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.

El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de la inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito. Se empleó el gestor bibliográfico Paperpile exclusivamente para la organización y el formateo de las referencias, que fueron revisadas manualmente al final para asegurar su precisión.

Contribución de Autoría:

Oscar Tecpa Hernández: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal,

Investigación, Metodología, Recursos, Software, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Alondra Elizabeth Pérez Tlapa: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Recursos, Software, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Yessica Ibelith Cosme Herrera: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

María Evelina Torres García: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Captación de fondos, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Referencias.

1. Secretaría de Salud. El consumo de drogas en México. Secretaría de Salud. [Internet] 2025 [citado en Junio de 2025]. Disponible en: <https://salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/CDM.html>
2. Medina-Mora María Elena, Real Tania, Villatoro Jorge, Natera Guillermina. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos?. Salud Pública Méx [Internet]. 2013 [citado en

Junio de 2025]; 55 (1): 67-73. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000100010&lng=es.

3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Sistema de Control de Encuestas - Repositorio. ENSANUT [Internet]. 2025 [citado en Junio de 2025] Disponible en: <https://encuestas.insp.mx/repositorio/encuestas/ENCODAT2025/index.php>
4. Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco. ENCODAT. [Internet] 2025 [citado en Enero de 2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/conasama/documentos/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2025?state=published>
5. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. Informes Anuales del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. SISVEA [Internet] 2023 [citado en Junio de 2025]. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/info_sisvea/informes_sisvea_2023.pdf
6. Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: Evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *BioEssays*. 2014; 36(4):359–71. doi:[10.1002/bies.201300113](https://doi.org/10.1002/bies.201300113)
7. Baratta AM, Rathod RS, Plasil SL, Seth A, Homanics GE. Exposure to drugs of abuse induce effects that persist across generations. *Int Rev Neurobiol*. 2020; 30:217–77. doi:[10.1016/bs.irn.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.003)
8. Bohnsack JP, Pandey SC. Histone modifications, DNA methylation, and the epigenetic code of alcohol use disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2021; 156:1–62. doi:[10.1016/bs.irn.2020.08.005](https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.005)
9. Nieto SJ, Harding MJ, Nielsen DA, Kosten TA. Paternal alcohol exposure has task- and sex-dependent behavioral effect in offspring. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022; 46(12):2191–202. doi:[10.1111/acer.14964](https://doi.org/10.1111/acer.14964)
10. Nieto SJ, Haile CN, Quave CB, Harding MJ, Nielsen DA, Meisch RA, Kosten TA. Paternal alcohol exposure reduces acquisition of operant alcohol self-administration and affects Bdnf DNA methylation in male and female offspring. *Addict Biol*. 2021; 21(1). doi:[10.1111/adb.13078](https://doi.org/10.1111/adb.13078)

11. Schrott R, Murphy SK, Modliszewski JL, King DE, Hill B, Itchon-Ramos N, Raburn D, Price T, Levin ED, Vandrey R, Corcoran DL, Kollins SH, Mitchell JT. Refraining from use diminishes cannabis-associated epigenetic changes in human sperm. *Enviro Epigenet.* 2021; 7(1). doi:[10.1093/eep/dvab009](https://doi.org/10.1093/eep/dvab009)
12. Swinford-Jackson SE, Fant B, Wimmer ME, Chan D, Knouse MC, Sarmiento M, Thomas AS, Huffman PJ, Mankame S, Worobey SJ, Pierce RC. Cocaine-Induced Changes in Sperm Cdkn1a Methylation Are Associated with Cocaine Resistance in Male Offspring. *J Neurosci.* 2022; 42(14):2905–16. doi:[10.1523/JNEUROSCI.3172-20.2022](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3172-20.2022)
13. Schrott R, Rajavel M, Acharya K, Huang Z, Acharya C, Hawkey A, Phippen E, Lyerly HK, Levin ED, Murphy SK. Sperm DNA methylation altered by THC and nicotine: Vulnerability of neurodevelopmental genes with bivalent chromatin. *Sci Rep.* 2020; 10(1). doi:[10.1038/s41598-020-72783-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-72783-0)
14. Holloway ZR, Hawkey AB, Phippen E, White H, Wells C, Kenou B, Rezvani AH, Murphy SK, Levin ED. Paternal factors in neurodevelopmental toxicology: THC exposure of male rats causes long-lasting neurobehavioral effects in their offspring. *Neurotoxicol.* 2020; 78:57–63. doi:[10.1016/j.neuro.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.01.009)
15. Schrott R, Greeson KW, King D, Crow KMS, Easley CA, Murphy SK. Cannabis alters DNA methylation at maternally imprinted and autism candidate genes in spermatogenic cells. *Syst Biol Reprod Med.* 2022; 68(5–6):357–69. doi:[10.1080/19396368.2022.2073292](https://doi.org/10.1080/19396368.2022.2073292)
16. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Rev Int Androl.* 2020; 53(1). doi: [10.1111/and.13595](https://doi.org/10.1111/and.13595)
17. Wang H, Liu J, Gao J, Yan W, Rehan VK. Perinatal exposure to nicotine alters sperm RNA profiles in rats. *Front Endocrinol.* 2022; 13. doi: [10.3389/fendo.2022.893863](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893863)
18. Dulman RS, Wandling GM, Pandey SC. Epigenetic mechanisms underlying pathobiology of alcohol use disorder. *Curr Pathobiol Rep.* 2020; 8(3):61–73. doi:[10.1007/s40139-020-00210-0](https://doi.org/10.1007/s40139-020-00210-0)
19. Longley MJ, Lee J, Jung J, Lohoff FW. Epigenetics of alcohol use disorder—A review of recent advances in DNA methylation profiling. *Addict Biol.* 2021; 26(6). doi: [10.1111/adb.13006](https://doi.org/10.1111/adb.13006)
20. Ciafrè S, Ferraguti G, Greco A, Polimeni A, Ralli M, Ceci FM, Ceccanti M, Fiore M. Alcohol as an early life stressor: Epigenetics, metabolic, neuroendocrine and

neurobehavioral implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 118:654–68. doi:[10.1016/j.neubiorev.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.018)

21. Heidari N, Hajikarim-Hamedani A, Heidari A, Ghane Y, Ashabi G, Zarrindast MR, Sadat-Shirazi MS. Alcohol: Epigenome alteration and inter/transgenerational effect. *Alcohol.* 2024; 117:27–41. doi: [10.1016/j.alcohol.2024.03.008](https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2024.03.008)
22. Akhatova A, Jones C, Coward K, Yeste M. How do lifestyle and environmental factors influence the sperm epigenome? Effects on sperm fertilising ability, embryo development, and offspring health. *Clin Epigenetics.* 2025; 17(7). doi:[10.1186/s13148-025-01815-1](https://doi.org/10.1186/s13148-025-01815-1)
23. Rice RC, Gil DV, Baratta AM, Frawley RR, Hill SY, Farris SP, Homanics GE. Inter- and transgenerational heritability of preconception chronic stress or alcohol exposure: Translational outcomes in brain and behavior. *Neurobiol Stress.* 2023; 29:100603. doi: [10.1016/j.ynstr.2023.100603](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100603)
24. Al About NM, Tupper C, Jialal I. Genetics, epigenetic mechanism [Internet]. StatPearls. 2023 [citado en Junio de 2025]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532999/>
25. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity.* 2010; 105(1):4–13. doi:[10.1038/hdy.2010.54](https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54)
26. Jarczak J, Miszczak M, Radwanska K. Is DNA methylation in the brain a mechanism of alcohol use disorder? *Front Behav Neurosci.* 2023; 17. doi:[10.3389/fnbeh.2023.957203](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.957203)
27. Wu L, Zhang Y, Ren J. Epigenetic modification in alcohol use disorder and alcoholic cardiomyopathy: From pathophysiology to therapeutic opportunities. *Metabolism* 2021; 125:154909. doi:[10.1016/j.metabol.2021.154909](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154909)
28. Zeid D, Gould TJ. Impact of nicotine, alcohol, and cocaine exposure on germline integrity and epigenome. *Neuropharmacology.* 2020; 173:108127. doi:[10.1016/j.neuropharm.2020.108127](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108127)
29. MacKenzie A, Hay EA, McEwan AR. Context-dependant enhancers as a reservoir of functional polymorphisms and epigenetic markers linked to alcohol use disorders and comorbidities. *Addict Neurosci.* 2022; 2:100014. doi:[10.1016/j.addicn.2022.100014](https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100014)
30. Zhang Y, Sun Z, Jia J, Du T, Zhang N, Tang Y, Fang Y, Fang D. Overview of histone modification. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [citado en Junio de 2025]; 1283:1-16. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-15-8104-5_1

31. Pabarja A, Hakemi SG, Musanejad E, Ezzatabadipour M, Nematollahi-Mahani SN, Afgar A, Afarinesh MR, Haghpanah T. Genetic and epigenetic modifications of F1 offspring's sperm cells following in utero and lactational combined exposure to nicotine and ethanol. *Sci Rep.* 2021; 11(1). doi:[10.1038/s41598-021-91739-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91739-6)
32. Dali O, Muriel-Muriel JA, Vargas-Baco A, Tevosian S, Zubcevic J, Smagulova F, Hayward LF. Prenatal nicotine exposure leads to epigenetic alterations in peripheral nervous system signaling genes in the testis of the rat. *Epigenetics Chromatin.* 2024; 17(1). doi:[10.1186/s13072-024-00539-5](https://doi.org/10.1186/s13072-024-00539-5)
33. Zucchi A, Innocenzi E, Onorato A, Dolci S, Colopi A, Balistreri CR, et al. Prenatal exposure to CB2 receptors agonist differentially impacts male and female germ cells via histone modification. *Mech Ageing Dev.* 2023; 213:111840. doi:[10.1016/j.mad.2023.111840](https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111840)
34. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(suppl_1):R17-29. doi:[10.1093/hmg/ddl046](https://doi.org/10.1093/hmg/ddl046)
35. Ajayi AF, Oyovwi MO, Olatinwo G, Phillips AO. Unfolding the complexity of epigenetics in male reproductive aging: a review of therapeutic implications. *Mol Biol Rep.* 2024; 51(1). doi:[10.1007/s11033-024-09823-9](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09823-9)
36. Di Fazio A, Gullerova M. An old friend with a new face: tRNA-derived small RNAs with big regulatory potential in cancer biology. *Br J Cancer.* 2023; 128(9):1625-35. doi:[10.1038/s41416-023-02191-4](https://doi.org/10.1038/s41416-023-02191-4)
37. Van Wolfswinkel JC. Insights in piRNA targeting rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2023; 15(1):e1811. doi:[10.1002/wrna.1811](https://doi.org/10.1002/wrna.1811)
38. Naeli P, Winter T, Hackett AP, Alboushi L, Jafarnejad SM. The intricate balance between microRNA-induced mRNA decay and translational repression. *FEBS J.* 2022; 290(10):2508-24. doi:[10.1111/febs.16422](https://doi.org/10.1111/febs.16422)
39. Bedi Y, Chang RC, Gibbs R, Clement TM, Golding MC. Alterations in sperm-inherited noncoding RNAs associate with late-term fetal growth restriction induced by preconception paternal alcohol use. *Reprod Toxicol.* 2019; 87:11–20. doi:[10.1016/j.reprotox.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.04.006)

40. Karatayev O, Collier AD, Targoff SR, Leibowitz SF. Neurological disorders induced by drug use: Effects of adolescent and embryonic drug exposure on behavioral neurodevelopment. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(15):8341. doi: [10.3390/ijms25158341](https://doi.org/10.3390/ijms25158341)
41. Schrott R, Modliszewski JL, Hawkey AB, Grenier C, Holloway Z, Evans J, Phippen E, Corcoran DL, Levin ED, Murphy SK. Sperm DNA methylation alterations from cannabis extract exposure are evident in offspring. *Epigenetics Chromatin.* 2022; 15(33). doi:[10.1186/s13072-022-00466-3](https://doi.org/10.1186/s13072-022-00466-3)
42. Bake S, Rouzer SK, Mavuri S, Miranda RC, Mahnke AH. The interaction of genetic sex and prenatal alcohol exposure on health across the lifespan. *Front Neuroendocrinol.* 2023;71:101103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101103>
43. Tesarik J. Lifestyle and environmental factors affecting male fertility, individual predisposition, prevention, and intervention. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(6):2797. doi: [10.3390/ijms26062797](https://doi.org/10.3390/ijms26062797)
44. Gursky ZH, Savage LM, Klintsova AY. Executive functioning-specific behavioral impairments in a rat model of human third trimester binge drinking implicate prefrontal-thalamo-hippocampal circuitry in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Behav Brain Res.* 2021; 405:113208. doi: [10.1016/j.bbr.2021.113208](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113208)
45. Bedi YS, Wang H, Thomas KN, Basel A, Prunier J, Robert C, Golding MC. Alcohol induced increases in sperm Histone H3 lysine 4 trimethylation correlate with increased placental CTCF occupancy and altered developmental programming. *Sci Rep .* 2022; 12(1). doi:[10.1038/s41598-022-12188-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-12188-3)
46. Zhang W, Li M, Sun F, Xu X, Zhang Z, Liu J, Sun X, Zhang A, Shen Y, Xu J, Miao M, Wu B, Yuan Y, Huang X, Shi H, Du J. Association of sperm methylation at LINE-1, four candidate genes, and Nicotine/Alcohol exposure with the risk of infertility. *Front Genet.* 2019;10. doi:[10.3389/fgene.2019.01001](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01001)
47. Ross JA, Levy S. The impact of cannabis use on adolescent neurodevelopment and clinical outcomes amidst changing state policies. *Clin Ther.* 2023; 45(6):535–40. doi:[10.1016/j.clinthera.2023.03.009](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.009)
48. Krebs M o., Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. *Bull Acad Natl Med.* 2020; 204(6):561–9. doi:[10.1016/j.banm.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.04.002)

49. Kelly C, Castellanos FX, Tomaselli O, Lisdahl K, Tamm L, Jernigan T, Newman E, Epstein JN, Molina BS, Greenhill LL, Potkin SG, Hinshaw S, Swanson JM; MTA Neuroimaging Group. Distinct effects of childhood ADHD and cannabis use on brain functional architecture in young adults. *Neuroimage Clin.* 2016; 13:188–200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.012>
50. Buontempo S, Laise P, Hughes JM, Trattaro S, Das V, Rencurel C, Testa G. EZH2-Mediated H3K27ME3 targets transcriptional circuits of neuronal differentiation. *Front Neurosci.* 2022; 16. doi: [10.3389/fnins.2022.814144](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.814144)
51. González B, Gancedo SN, Garazatua SJ, Roldán E, Vitullo AD, González CR. Dopamine receptor D1 contributes to cocaine epigenetic reprogramming of histone modifications in male germ cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8. doi: [10.3389/fcell.2020.00216](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00216)
52. Rudibaugh TT, Stuppy SR, Keung AJ. Reactive oxygen species mediate transcriptional responses to dopamine and cocaine in human cerebral organoids. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(22):16474. doi: [10.3390/ijms242216474](https://doi.org/10.3390/ijms242216474)
53. Rosati L, Chianese T, Mileo A, De Falco M, Capaldo A. Cocaine Effects on Reproductive Behavior and Fertility: An Overview. *Vet Sci.* 2023; 10(8):484. doi: [10.3390/vetsci10080484](https://doi.org/10.3390/vetsci10080484)

Tablas

Tabla I. Principales genes asociados a modificaciones epigenéticas inducidas por el consumo de sustancias psicoactivas.

Sustancia	Genes afectados	Función Afectada	Modelo de
-----------	-----------------	------------------	-----------

			estudio
Alcohol 6,7,9,10,20,21,2 8,29,31	<i>BDNF</i> (Factor neurotrófico derivado del cerebro)	↓ Regulación de la plasticidad sináptica y supervivencia.	Murinos (Ratón y Rata)
	<i>PEG3</i> (Gen 3 expresado de manera paterna)	Impronta genómica y desarrollo del si.	
	<i>MeCP2</i> (Proteína 2 de unión)	Lectura de marcas de metilación; crucial para la maduración neuronal y plasticidad.	
	<i>HDAC1/2</i> (Histona deacetilasa 1 y 2)	↑ Modificación de la cromatina mediante la eliminación de grupos acetilo, regulando la expresión génica.	Humano
	<i>DNMT3A</i> (ADN metiltransferasa 3 alfa)	↓ Enzima responsable de establecer nuevos patrones de metilación en el ADN.	
Nicotina / Tabaco ^{7,9-} 13,20,27,28,31, 40	<i>miR-15b</i> (MicroARN-15b)	Relación post-transcripcional de la expresión génica mediante el silenciamiento del ARN mensajero.	Murino (Ratón)
	<i>Drd2</i> (Receptor de dopamina tipo 2)	Control de la señalización dopaminérgica en las vías de recompensa	
	<i>GSK3</i> (Quinasa 3 de la síntesis de glucógeno)	Vía de señalización intracelular implicada en el metabolismo y la estructura celular.	
	<i>Dvl2</i> Proteína dishevelled segmento polaridad 12)	Participa en la vía de señalización Wnt, fundamental para el desarrollo embrionario y neuronal.	
Cannabis 7,9-14,40	<i>Dlgap2</i> (Proteína asociada a discos grandes 2)	↓ Organización de la densidad postsináptica y comunicación.	Humano

	Genes endocannabinoides	Homeostasis del sistema cannabinoide endógeno y regulación del comportamiento.	Murino
Cocaína 6,12,21,28,32,4 1	<i>BDNF</i> (Factor neurotrófico derivado del cerebro)	↓ Modulación de la plasticidad neuronal inducida por el consumo crónico.	Murino (Ratón)
	<i>fosB/ ΔfosB</i> (Protooncogén fosB)	Factor de transcripción que se acumula en el cerebro, mediando la respuesta a largo plazo en la adicción.	
	<i>Cdkn1a</i> (Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A)	↓ Control del ciclo celular y respuesta al daño celular/neuroplasticidad.	

Las sustancias psicoactivas inducen modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica neuronal, comprometiendo la plasticidad cerebral y la conducta del individuo.

Tabla II. Efectos del consumo de sustancias psicoactivas sobre mecanismos epigenéticos clave en el espermatozoide, impacto directo a la integridad espermática y su efecto en la descendencia.

Sustancia	Efecto/Mecanismo o epigenético	Proceso molecular desencadenante	Acción Molecular	Fenotipo/ Proceso Biológico Consecuencia
Alcohol 7,9,10,28,32,33, 34,35,36-38	Hipometilación del ARN	Reducción de grupos metilo por disminución de la enzima DNMT3A.	Afecta la impronta genómica del gen <i>PEG3</i> y la expresión de BDNF	Asociado a bajo peso al nacer, ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas.
	Alteración de Histonas	Cambios en la actividad de las deacetilasas <i>HDAC 1/2</i> y la proteína de unión MeCP2.	Regula la arquitectura de la cromatina y la plasticidad sináptica.	Ansiedad, depresión y regulación anormal del eje HPA (respuesta al estrés).
	Disrupción de ncRNAs	Alteración en la biogénesis de	Interferencia en la traducción de	Fragmentación del ADN y

		ARNs no codificantes que compromete la estabilidad del ARNm.	proteínas esenciales durante las fases iniciales del desarrollo cigótico.	disminución de la mortalidad espermática.
Nicotina / Tabaco 7,21-23,28,32,39,40,45	Hipermetilación de miRNAs	Silenciamiento epigenético de microARNs reguladores como el <i>miR-15b</i> .	Control post-transcripcional del desarrollo neuronal.	Hiperactividad y alteración en el desarrollo del sistema nervioso.
	Aumento de Marcas Represivas	Incremento en la trimetilación de la histona H3K9me3.	Promueve la formación de heterocromatina y el envejecimiento epigenético.	Déficits de atención y desregulación dopaminérgica.
	Desregulación de Receptores.	Hipermetilación del promotor del gen <i>Drd2</i> y reducción de <i>DNMT1</i> .	Altera la vía de señalización dopaminérgica y la quinasa GSK3.	Vulnerabilidad a trastornos de conducta y del desarrollo neuronal.
Cannabis 7,11,13,14,17,34,39,40,48	Metilación anormal por hipometilación generalizada en regiones promotoras de genes del neurodesarrollo.	Alteraciones en sitios CpG de genes como proteínas de la densidad postsináptica (vía <i>Dlgap2</i>), <i>Shank1</i> y <i>Nrxn1</i> .	Afecta la organización de la densidad postsináptica y la vía Hippo.	Cambios en el comportamiento emocional y efectos hereditarios.
	Alteración de <i>ncRNAs</i> (tsRNAs)	Cambios en los ARNs pequeños derivados de ARNt (tRNAs) en el esperma.	Actúan como vectores de información epigenética transgeneracional.	Deterioro de la memoria y posible asociación con TEA (autismo).
Cocaína 7,24,25,28-33	Aumento de Acetilación de Histonas	Disminución de la actividad de <i>HDACs</i> (histonas desacetilasas), manteniendo la	Facilita la expresión de genes de respuesta inmediata como <i>fosB</i> y <i>Cdkn1a</i>	Mayor vulnerabilidad a la adicción en la descendencia.

		cromatina abierta.		
	Metilación en Islas CpG	Cambios en la metilación de dinucleótidos Citosina-Fosfato-Guanina y aumento de microARNs.	Regula vías de plasticidad neuronal y memoria a largo plazo.	Alteraciones en la memoria y funciones dopaminérgicas.
	Modificación de <i>H3/H4</i>	Falla en el recambio protamínico: las histonas 3 y 4 no son reemplazadas correctamente durante la espermiogénesis.	Provoca una persistencia de marcas de "apertura" en genes que deberían estar silenciados y compactados en el esperma.	Disminución de la motilidad espermática y transmisión de vulnerabilidad a la adicción.

La exposición a sustancias psicoactivas compromete la integridad epigenética del esperma, induciendo efectos transgeneracionales que impactan el neurodesarrollo y la conducta de la descendencia.

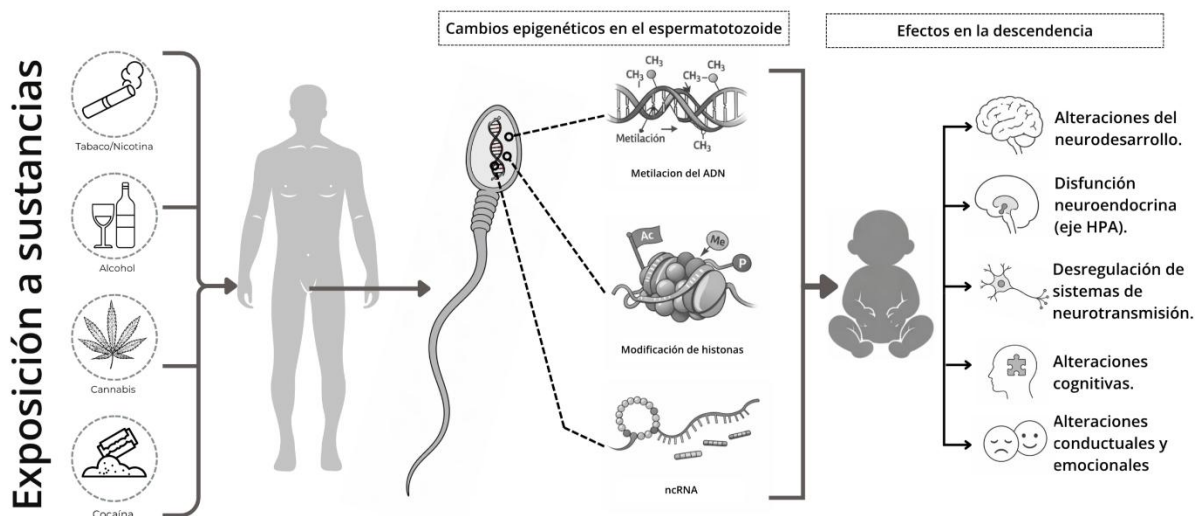


Figura 1. Exposición paterna a sustancias psicoactivas y su asociación con modificaciones epigenéticas en los espermatozoides y en la descendencia.

Manuscrito aceptado