Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Revisión sistemática del impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua

Tesis presentada por :

Tairo Coaquira, Guadalupe

ORCID: 0009-0002-4707-7681

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Mtro. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa – Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 02 de Enero del 2026

Dictamen: 008400-C-EPFyB-2026

Visto el borrador del expediente 008400, presentado por:

2016121072 - TAIRO COAQUIRA GUADALUPE

Titulado:

REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL IMPACTO AMBIENTAL DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES EN CUERPOS DE AGUA

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Titulo Profesional/Titulo de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

29538498 - GUILLEN NUÑEZ MARIA ELENA
DICTAMINADOR

43668681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR

45767861 - CHOQUENAIRA QUISPE CELIA
DICTAMINADOR

Revisión sistemática del impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua

INFORME DE ORIGINALIDAD

3%	4%	1%	0%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	1%
2	archive.org Fuente de Internet	1%
3	alejandria.poligran.edu.co Fuente de Internet	1%

Excluir citas	Apagado	Excluir coincidencias	< 1%
Excluir bibliografía	Apagado		

Dedicatoria

A Dios, por darme vida para poder realizarme como profesional, por ser perseverante en la carrera que elegí, por no dejar que el miedo me gane y el cansancio se apodere de mi ser día a día, ya que lo veo como mi padre que me da la fuerza para seguir adelante.

A mi familia, sobretodo a mi madre Lutgarda Coaquira Pilco es la autora de mi anhelo por ser profesional. Su cuidado y apoyo constante, sus palabras llenas de experiencia vivencial para darme ánimos; muchas veces la familia es la causa de nuestros logros que finalmente son alegrías personales que te hacen un ser más completo.

Agradecimientos

Primero agradezco a mi madre, es prueba viva de que todo es posible y por apoyarme siempre que la necesite, permitiendo así que se haga realidad mi sueño y a todas las personas involucradas que hicieron esto realidad.

Al Mg. Candia Puma, Mayron Antonio por aclarar todas las dudas en cada momento, guiarme con esmero y asesorarme hasta el final de mi tesis.

A los docentes de mi facultad por el conocimiento brindado junto a la experiencia que han adquirido en toda su carrera y haberlo compartido conmigo pero sobre todo por su comprensión.

A los miembros de jurado calificador, por sus observaciones realizadas, por su tiempo brindado en la elaboración y revisión de mi tesis.

Gracias.

RESUMEN

El impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua representa una preocupación creciente dentro del campo de los contaminantes emergentes. Por ello, el objetivo de la revisión sistemática fue evaluar el impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua mediante una revisión sistemática. La metodología siguió los lineamientos establecidos en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; donde se evaluaron estudios indexados en bases de datos de ciencias de la salud entre mayo a junio del 2024 cuyos criterios de elegibilidad fueron artículos científicos de todos los idiomas, no mayores a los últimos 6 años, con palabras claves como anticonceptivo hormonal oral, cuerpos de agua, impacto ambiental. Los resultados fueron 20 artículos ubicados en las bases de datos Pubmed, Sciendirect; donde evidenciaron que compuestos activos como el 17α-etinilestradiol, el 17β-estradiol y progestágenos sintéticos (gestodeno, etonogestrel) son excretados por el organismo humano y alcanzan los ecosistemas acuáticos a través de aguas residuales, donde las plantas de tratamiento convencionales no logran eliminarlos completamente. Una vez en el ambiente, estos contaminantes generan efectos endocrinos adversos en peces y otros organismos acuáticos. En particular, el gestodeno reduce el potencial reproductivo de *Gambusia affinis* al inducir procesos de masculinización y provocar alteraciones morfológicas, histológicas ováricas, hormonales y en la expresión génica. Asimismo, el etonogestrel afecta negativamente el comportamiento de apareamiento y disminuye la reproducción en *Poecilia wingei*. Por su parte, la exposición parental y embrionaria al 17α-etinilestradiol en *Oryzias melastigma* provoca toxicidad durante el desarrollo embrionario, mientras que en *Danio rerio* se observan modulaciones en las respuestas endocrinas y conductuales frente al estrés. Estas alteraciones no solo comprometen la reproducción y la dinámica poblacional de especies acuáticas, sino que también generan desequilibrios ecológicos con posibles repercusiones en la salud humana.

Palabras clave: anticonceptivo hormonal oral, cuerpos de agua, impacto ambiental

ABSTRACT

The environmental impact of oral hormonal contraceptives on water bodies is a growing concern within the field of emerging pollutants. Therefore, the objective of the systematic review was to assess the environmental impact of oral hormonal contraceptives on water bodies through a systematic review. The methodology followed the guidelines established in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement. Studies indexed in health sciences databases between May and June 2024 were evaluated. Eligibility criteria were scientific articles in all languages, no older than 6 years, with keywords such as oral hormonal contraceptive, water bodies, and environmental impact. The results were 20 articles published in the databases Pubmed, Sciendirect; It is evident that active ingredients such as 17α-ethinylestradiol, 17β-estradiol and synthetic progestogens (gestodene, etonogestrel) are excreted by the human body and are present in aquatic ecosystems through wastewater, in treatment plants. Conventions do not eliminate them. In the environment, these pollutants generate adverse endocrine effects in fish and other aquatic organisms. Gestodene reduces the reproductive potential of *Gambusia affinis* by inducing masculinization processes and causing morphological, ovarian histological, hormonal, and gene expression alterations. Similarly, etonogestrel negatively affects mating behavior and decreases reproduction in *Poecilia wingei*. Meanwhile, parental and embryonic exposure to 17α-ethinylestradiol in *Oryzias melastigma* causes toxicity during embryonic development, while in *Danio rerio*, modulations in endocrine and behavioral responses to stress are observed. These alterations do not compromise the reproduction or population dynamics of aquatic species; on the contrary, they also generate ecological imbalances with potential repercussions on human health.

Keywords: Oral hormonal contraceptives, waterbodies, environmental impact.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN **1**

CAPÍTULO I **4**

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA 5
2. JUSTIFICACIÓN 6
3. OBJETIVOS 7
   - 3.1. Objetivo general: 7
   - 3.2. Objetivos específicos: 7

CAPÍTULO II **8**

4. METODOLOGÍA 9
   - 4.1. Base de datos 9
   - 4.2. Selección de descriptores cadena de búsqueda 9
   - 4.3. Criterios de inclusión y exclusión 10
   - 4.4. Proceso de Selección de los Estudios 11
   - 4.5. Proceso de Extracción de Datos 12

CAPÍTULO III **13**

5. CUERPO DE LA REVISIÓN 14
   - 5.1. Anticonceptivos orales 14
     - 5.1.1. Tipos 14
     - 5.1.2. Estrógenos 15
     - 5.1.3. Progestágenos 19
   - 5.2. Disruptores endocrinos 24

CAPÍTULO IV **28**

6. RESULTADOS 29
6.1. Estrategia del plan de búsqueda 29
6.2. Impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales 30
6.2.1. Presencia de estrógenos y progestágenos en cuerpos de agua en los continentes 30
6.2.2. Repercusiones ambientales de los estrógenos 31
6.2.3. Repercusiones ambientales de los progestágenos 41
CAPÍTULO V 50
7. DISCUSIÓN 51
8. CONCLUSIÓN 61
9. RECOMENDACIONES 62
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Términos asociados con las palabras claves 10

Tabla 2. Cadena de búsqueda para cada palabra clave 10

Tabla 3. Cadena de búsqueda para cada campo según el tipo de fuente 10

Tabla 4. Impacto de estrógenos y anticonceptivos hormonales en organismos y ambientes acuáticos 32

Tabla 5. Efectos ecotoxicológicos del EE2 y otros disruptores endocrinos en anfibios (Rhinella icterica) y moluscos bivalvos (Mytilus edulis) 34

Tabla 6. Efectos ecotoxicológicos de estrógenos y otros disruptores en pez cebra (Danio rerio) 35

Tabla 7. Efectos ecotoxicológicos de estrógenos en especies de lobina (Micropterus sp.) ... 37

Tabla 8. Efectos del 17α-etinilestradiol (EE2) en medaka marino (Oryzias melastigma) 38

Tabla 9. Impacto de progestágenos sintéticos en organismos acuáticos 41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de estrógenos endógenos. Fuentes & Silvera 16

Figura 2. Estructura química de progestágenos. Honour 20

Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión sistemática..... 29

Figura 4. Fotografías morfológicas de las gónadas de ejemplares femeninos (A, C, E, G) y masculinos (B, D, F, H) de R. icterica expuestos a un tratamiento control (A, B), expuestos a 17-alfa-etinilestradiol (C, D), infectado por el hongo quitridio (E, F), o expuesto a la combinación de estrógeno y infección quitridio (G, H) 40

Figura 5. Análisis histológico de ovario y testículo de caballito de mar después de la exposición a 17α-etinilestradiol (EE2) o progesterona (P4). Las flechas en (C) mostraron más de dos crestas germinales encontradas en los ovarios de los caballitos de mar tratados con P4. La flecha en (F) mostró la existencia anormal de folículos en los testículos de los caballitos de mar tratados con P4 .. 43

Figura 6. Cambios histológicos en la glándula digestiva de M. veneriformis expuesta a NGT. (A) CC (control); (B) DL (10 ng/l NGT); (C) DH (1000 ng/l NGT)..... 44

Figura 7. Cambios morfológicos en las aletas y el gonopodio de guppies de Endler expuestos a etonogestrel 46

Figura 8. Micrografías representativas del ovario del pez mosquito después de la exposición de 40 días a Gestodeno..... 48

INTRODUCCIÓN

La aplicación de la anticoncepción hormonal oral es una forma de anticoncepción que implica administrar hormonas del sistema reproductor femenino, utilizando su función para prevenir el embarazo, dado que alteran la sincronización de diversos procesos como la ovulación, el transporte tubárico, el crecimiento y desarrollo endometrial y las alteraciones en el moco cervical. Dentro de este grupo, se encuentran los estrógenos sintéticos compuestos con actividad estrogénica tales como el 17α-etinilestradiol (EE2), el valerato de estradiol, el estropipato, el estrógeno esterificado conjugado y el quinestrol, el dietilestilbestrol, el hexestrol, el dienestrol, el metestrol y el benzestrol, entre otros (1). Estos se pueden consumir ampliamente solos o en combinación con progestinas como píldora anticonceptiva oral, las cuales han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos (2).

En las últimas décadas, la presencia de dichos estrógenos son una clase de contaminantes emergentes en el medio ambiente debido a que la eliminación de estos afectan los cuerpos de agua negativamente repercutiendo en el ecosistema acuático debido a su alta toxicidad y persistencia en el medio ambiente (3). Estas sustancias químicas son de origen natural y sintético e incluyen sustancias químicas disruptoras endocrinas con concentraciones que van desde ng L−1 a g L−1 en los cuerpos acuáticos (4). Los seres humanos y los animales los excretan principalmente a través de la orina y las heces como formas libres activas de conjugados de glucurónido y conjugados de sulfato, que se desconjugan en el medio ambiente o en su forma original, ya que el cuerpo metaboliza solo entre el 24 % y el 48 % de la dosis de anticonceptivos orales (5). En mujeres embarazadas, la excreción diaria de estriol llega hasta 6 000 µg.

A nivel mundial, la emisión de estrógenos esteroideos (SE) permanecen en los sistemas de alcantarillado por lo que el tratamiento del agua se ha convertido en un problema crítico esencial para mejorar la estabilidad de la ecología y la salud humana. En los animales acuáticos, SE causa la feminización de los peces, problemas de visión y la enfermedad del trébol, mientras que en las plantas, causa una reducción del crecimiento y la inhibición de la siembra (6).

En ese sentido, algunos estudios desarrollados indican que cada día, las mujeres que consumen anticonceptivos a base de etinilestradiol excretan 35 µg de este estrógeno artificial (7). En un estudio se identificaron varios compuestos hormonales en niveles usualmente menores a 50 ng·L-1, aunque en ciertas situaciones, las concentraciones de compuestos como el dietilestilbestrol, la estrona o el estriol, estuvieron más elevadas, alcanzando casi 300 ng·L-1.

Respecto a la eliminación de compuestos, durante el proceso de depuración ocurre una elevada eliminación de hormonas, a excepción de ciertos compuestos como el dietilestilbestrol (8).

Asimismo, Hinfray et al., en el año 2016(9) cuyo título es "Efectos aditivos del levonorgestrel y el etinilestradiol sobre la aromatasa cerebral (cyp19a1b) en bioensayos específicos in vitro e in vivo del pez cebra" investigaron el efecto del etinilestradiol (EE2) y el levonorgestrel (LNG), solos y en mezclas, sobre la expresión del gen cyp19a1b regulado por ER específico del cerebro. Para ello, se utilizaron herramientas derivadas del pez cebra recientemente establecidas: (i) un ensayo de gen indicador transitorio in vitro en una línea celular glial humana (U251-MG) cotransfectada con receptores de estrógeno de pez cebra (zfER) y el gen de la luciferasa bajo el control del promotor del gen cyp19a1b del pez cebra y (ii) un bioensayo in vivo utilizando un pez cebra transgénico que expresa GFP bajo el control del promotor del gen cyp19a1b del pez cebra (cyp19a1b-GFP). Los resultados de los experimentos de mezclas se analizaron para predecir los efectos conjuntos según la adición de concentración donde se demostraron que algunas progestinas podrían provocar efectos estrogénicos en el cerebro de los peces. En mezclas, EE2 y LNG ejercieron efectos estrogénicos aditivos tanto in vitro como in vivo, lo que sugiere que algunas progestinas ambientales podrían ejercer efectos que se sumarán a los de los (xeno)estrógenos ambientales.

Por su lado, Voisin et al., en el año 2016(10) cuyo título es "Impactos retardados de la exposición al 17-α-etinilestradiol en el desarrollo del pez autofertilizante Kryptolebias marmoratus" investigaron el resultado fenotípico de la exposición temprana al 17-α-etinilestradiol durante el desarrollo y en adultos del rivulus de manglar, *Kryptolebias marmoratus*. Por lo tanto, el uso de rivulus permite examinar, explícitamente, los efectos fenotípicos de la variación ambiental y al mismo tiempo eliminar los efectos de la variación genética. Se expusieron rivulus genéticamente idénticos durante los primeros 28 días posteriores a la eclosión (dph) a 0, 4 o 120 ng/L de EE2, y luego se criaron en agua no contaminada hasta los 168 dph. Se midieron el crecimiento, la puesta de huevos y los niveles de hormonas esteroides (estradiol, cortisol, 11-cetotestosterona, testosterona) durante todo el desarrollo. Los peces expuestos mostraron una reducción en la longitud estándar directamente después de la exposición (28 dph), que fue más pronunciada en el grupo de 120 ng/L. A esto le siguió un crecimiento compensatorio cuando se criaron en agua limpia: todos los peces recuperaron un tamaño similar al de los controles a los 91 dph. Con 4 ng/L, los peces pusieron significativamente menos huevos que los controles, mientras que, sorprendentemente, la reproducción no se vio afectada con 120 ng/L. Sin embargo, los peces expuestos a 120 ng/L

exhibieron niveles significativamente más altos de testosterona a 91 y 168 dph y de 11-cetotestosterona a 168 dph, hasta 140 días después de la exposición. Estos resultados indican que la exposición temprana a EE2 tuvo impactos tanto inmediatos como retardados en el fenotipo del adulto.

Tambien Zhou et al., en el año 2020(11) cuyo titulo es “Evaluación de la contaminación del agua y el riesgo para la salud de los disruptores endocrinos en piscinas cubiertas y al aire libre”, investigaron las concentraciones de 20 EDC (4 fenoles, 6 estrógenos, 4 progestágenos, 5 andrógenos y 1 fármaco) en 40 piscinas cubiertas y al aire libre en Changsha, China. De ellos, dos fenoles (bisfenol A y 4-terc-octilfenol), tres estrógenos (17β-estradiol, 17α-etinlestradiol (EE2) y hexestrol), un fármaco (cafeína) y dos progestágenos (progesterona y levonorgestrel) fueron detectado en las muestras recolectadas. Los andrógenos no fueron detectados. El bisfenol A y la cafeína fueron los EDC dominantes en concentraciones de ND-23,22 ng/L y ND-39,08 ng/L, respectivamente. Los progestágenos (progesterona y levonorgestrel) y estrógenos (17β-estradiol y hexestrol) sólo se detectaron en piscinas al aire libre.

Por todo lo mencionado, se busca investigar el impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua a nivel mundial para que sirva como antecedente de futuras investigaciones relacionados al tema.

CAPÍTULO I

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El uso extendido de anticonceptivos hormonales orales ha traído múltiples beneficios en términos de salud reproductiva, sin embargo, su impacto ambiental ha sido escasamente visibilizado y estudiado de manera integral(1). Estos fármacos contienen compuestos activos considerados como contaminantes emergentes presentes en aguas residuales en concentraciones del orden de ng/L o μg/L, destacando en este grupo a los estrógenos naturales estrona (E1), 17β-estradiol (E2), estriol (E3) y el sintético, 17α-etinilestradiol (EE2), ya que tras ser metabolizados parcialmente por el cuerpo humano, son excretados y terminan en sistemas de alcantarillado afectando al medio ambiente(12). A pesar del tratamiento convencional de aguas residuales, estos compuestos no son eliminados completamente y llegan a cuerpos de agua naturales, donde actúan como contaminantes emergentes. Su presencia, incluso en concentraciones muy bajas, ha demostrado efectos disruptores endocrinos en organismos acuáticos, como la feminización de peces macho, alteraciones en la reproducción y disminución de la biodiversidad, lo que representa una amenaza para el equilibrio ecológico y de los ecosistemas(13).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre 2000 y 2020, el número de mujeres entre 15 a 49 años que utilizaron algún método anticonceptivo moderno pasó de 663 millones a 851 millones siendo un 49 %, lo que se prevé que esta cifra aumente en 70 millones de mujeres más para el 2030 (14).

En ese sentido, existen estudios sobre dicha problemática en distintas regiones del mundo; sin embargo, la información científica se encuentra dispersa en diversas fuentes, idiomas, formatos y niveles de profundidad. Esta fragmentación del conocimiento dificulta su acceso, análisis y aplicación por parte de investigadores, profesionales y organismos encargados. Además, muchos estudios no están disponibles de forma abierta o no han sido sistematizados con criterios de calidad científica, lo que representa un obstáculo para quienes buscan datos confiables y actualizados para desarrollar soluciones basadas en evidencia.

Por ello, es necesario abordar esta problemática mediante una revisión sistemática no solo para consolidar el conocimiento existente, sino también transformarlo en una base sólida para la acción ambiental y la investigación científica futura a nivel farmacéutico y ambiental. Es así que se plantea la siguiente pregunta de investigación:¿Cuál es el

impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales en cuerpos de agua mediante una revisión sistemática?.

2. JUSTIFICACIÓN

Como justificación ambiental, el estudio de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua es fundamental para comprender cómo estos compuestos, al ser excretados y llegar a sistemas acuáticos, afectan negativamente la fauna, especialmente alterando el sistema endocrino de peces y reduciendo la biodiversidad. Esta investigación aporta a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la ONU, particularmente al ODS 6 relacionado al agua limpia y saneamiento, ya que se evidencia la necesidad de mejorar el tratamiento de aguas residuales. Asimismo, al ODS 12 relacionado a la producción y consumo responsables, porque promueve el uso consciente de fármacos; y al ODS 14 relacionado a la vida submarina, porque busca contribuir a la protección de ecosistemas acuáticos. Además, fomenta políticas ambientales más efectivas y conciencia pública sobre los efectos de los contaminantes emergentes, alineándose con los principios de sostenibilidad y protección del medio ambiente establecidos en la Agenda 2030.

Como justificación tecnológica, el estudio impulsará el desarrollo y la aplicación de soluciones tecnológicas avanzadas para la detección, monitoreo y eliminación de estos contaminantes en sistemas de tratamiento de aguas residuales. En relación con los ODS permite promover mejoras tecnológicas que garanticen la calidad del agua; incentivar la innovación en tecnologías verdes y procesos de depuración más eficientes. Además, la investigación abre paso a la implementación de sensores, métodos analíticos y biotecnologías que permitan un control ambiental más preciso, contribuyendo así a una gestión más responsable de los recursos hídricos y a la protección de los ecosistemas acuáticos mediante el uso de ciencia e innovación.

Como justificación económica, el análisis del impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua puede generar costos adicionales en el tratamiento de aguas residuales y afectar actividades económicas dependientes de ecosistemas acuáticos, como la pesca y el turismo. Este estudio contribuye al ODS 12 relacionado a la producción y consumo responsables, al fomentar una gestión farmacéutica más sostenible; y al ODS 8 relacionado con trabajo decente y crecimiento económico, al prevenir pérdidas económicas asociadas a la degradación ambiental. Es necesario

comprender que estos impactos permite tomar decisiones informadas sobre políticas públicas, inversión en infraestructura y educación ambiental, favoreciendo un desarrollo económico sostenible que considere los costos reales de la contaminación y sus efectos a largo plazo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general:

- Evaluar el impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua mediante una revisión sistemática.

3.2. Objetivos específicos:

- Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre la contaminación del agua por anticonceptivos hormonales orales y sus efectos en el ecosistema acuático.
- Evaluar la capacidad contaminante de los anticonceptivos hormonales orales más comúnmente utilizados, analizando su persistencia y bioacumulación en el medio acuático.
- Analizar y evidenciar los efectos de los anticonceptivos hormonales orales en el medio ambiente, particularmente en la fauna acuática y en la calidad del agua.

CAPÍTULO II

4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática con la finalidad de analizar la literatura existente sobre el impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales en cuerpos de agua. Además, se evaluaron estudios indexados en bases de datos de ciencias de la salud entre mayo a junio del 2024, siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para asegurar la mayor claridad y transparencia en cada fase del procedimiento. Asimismo, los articulos fueron seleccionados según criterios de inclusion especificos evaluados por el método ESTROBE para verificar la calidad de cada uno de ellos.

4.1. Base de datos

En la revisión se seleccionaron bases de datos tales como Pubmed, Web of Science (WOS), Scopus, Sciencedirect, EBSCO y Scielo. En el caso de Pubmed, es de acceso libre y está vinculada a MEDLINE, que alberga artículos de investigación en biomedicina y biología, siendo fiable y rigurosa. WOS también es reconocida ya que acoge una revista de gran impacto y posee un elevado grado de rigurosidad. Igualmente, Scopus incorpora una rigurosa revisión por colegas, y proporciona instrumentos sofisticados que simplifican la supervisión, estudio y representación visual de la investigación académica en el campo de la salud. Sciencedirect tiene acceso inmediato a la revista Elsevier, que incluye temas de ciencia, tecnología y medicina. Para EBSCO, cuenta con una extensa variedad de publicaciones científicas y académicas en el campo de las ciencias.

La búsqueda sistemática en las bases de datos mencionadas anteriormente, abarcan los campos de la farmacia y las ciencias de la salud, donde se escogieron artículos originales entre 2019 y 2024.

4.2. Selección de descriptores cadena de búsqueda

Se realizó una investigación de artículos originales en las bases de datos mencionadas donde se usaron 3 palabras claves asociadas a descriptores como los Health Sciences Descriptors" (DeCS) y los términos Medical Subject Headings (Mesh). Además, se utilizaron términos de los filtros de búsqueda de las bases de datos: Anticonceptivo hormonal oral (Contraceptives, Oral, Hormonal), Cuerpos de agua (Bodies of water), Impacto

ambiental (Environmental impact) según el formato PEO (Tabla 1). Asimismo, estas palabras clave se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR" obteniendo las cadenas de búsqueda por cada palabra clave (Tabla 2).

Tabla 1. Términos asociados con las palabras claves

Participantes	Exposición	Outcome
Cuerpos de agua	Anticonceptivo hormonal oral	Impacto ambiental

Tabla 2. Cadena de búsqueda para cada palabra clave

Palabra clave	Cadena de búsqueda
Anticonceptivo hormonal oral	(Oral hormonal contraceptives OR Contraceptives, Oral, Hormonal)
Cuerpos de agua	(Waterbodies OR water)
Impacto ambiental	(Environmental impact OR Environment)

Tabla 3. Cadena de búsqueda para cada campo según el tipo de fuente

Fuente	Campo	Cadena de búsqueda	operador
Pubmed, Web of Science, Scopus, Sciencedirect, EBSCO, Scielo	Titulo	((Oral hormonal contraceptives OR Contraceptives, Oral, Hormonal) AND (waterbodies OR water) AND (Environmental impact OR Environment))	AND, OR
	Titulo	((Contraceptives, Oral, Hormonal) AND (Water))	AND

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos que forman parte de la revisión sistemática cumplieron con criterios de elegibilidad como los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos en todos los idiomas.
- Artículos científicos relacionados al tema contaminación del agua por anticonceptivos hormonales orales.
- Artículos científicos que investiguen la presencia y concentración de anticonceptivos hormonales orales combinados en cuerpos de agua y sus efectos ambientales
- Artículos científicos con palabras clave
- Artículos científicos experimentales

Criterios de exclusión:

- Artículos científicos que sean revisiones bibliográficas, meta-análisis, revisiones críticas y sistemáticas
- Artículos de textos incompletos encontrados en la base de datos.
- Artículos que no tengan las palabras clave
- Artículos mayores a los últimos 6 años.

4.4. Proceso de Selección de los Estudios

La elección de artículos se realizó principalmente en tres pasos según el método PRISMA que incluye: *identification, screening e included*. En la primera fase *identification* se eliminaron los artículos que no cumplieron los criterios de elegibilidad y los duplicados.

Seguidamente, se realizó la fase *Screening* donde los artículos elegidos en la primera fase fueron analizados según su resumen y titulo, para verificar si estuvieron centrados en la temática y objetivo de la investigación. Luego, los artículos que quedaron se comprobaron que estén habilitados el enlace DOI obteniendo el texto completo, los que no se descartaron automáticamente. Después, los artículos recuperados fueron verificados a través de sus resultados concluyentes, diseño, tipo de instrumentos que utilizaron, la muestra, los factores asociados a la variable, las conclusiones, entre otros.

Finalmente, en la fase *Included* se agregaron los artículos que fueron aprobados en la última fase de *screening* de acuerdo con la guía PRISMA detallándose en el diagrama de flujo.

4.5. Proceso de Extracción de Datos

Una vez recopilados los artículos, se organizaron los datos en una matriz de selección en Microsoft Excel. Aquí se incluyeron detalles como autor, titulo, año de publicación, revista, resumen, palabras clave, idioma, tipo de documento, doi, ciudad, país, palabras clave. Luego, se empezó a revisar los documentos para su lectura minuciosa y análisis crítico, extrayendo la información más relevante. Finalmente, en otra hoja de excel se organizaron los datos recuperados para su análisis posterior.

CAPÍTULO III

5. CUERPO DE LA REVISIÓN

5.1. Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales son medicamentos que se administran por vía oral con el objetivo principal de prevenir el embarazo. Estos fármacos contienen hormonas sintéticas, comúnmente estrógenos y progestágenos, que actúan inhibiendo la ovulación, alterando el moco cervical y modificando el endometrio para dificultar la implantación del óvulo fecundado; inhiben la liberación de gonadotropinas, la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) por parte de la glándula pituitaria. La eficacia de los anticonceptivos orales, cuando se usan correctamente, es alta, alcanzando una tasa de prevención del embarazo superior al 99 %. Sin embargo, su efectividad puede reducirse en caso de omisión de dosis o uso incorrecto (15).

5.1.1. Tipos

Existen diferentes tipos de anticonceptivos orales, entre los que se destacan los combinados que contienen tanto estrógenos como progestágenos y los de solo progestágeno, también conocidos como minipíldoras. Los anticonceptivos combinados no solo se utilizan para prevenir embarazos, sino también para tratar trastornos menstruales, el síndrome de ovario poliquístico, el acné y otros desequilibrios hormonales (16).

a. Anticonceptivos orales combinados (AOC)

Los AOC contienen dos hormonas sintéticas denominadas un estrógeno, generalmente etinilestradiol, y una progestina, cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación. Además, espesan el moco cervical, dificultando el paso de los espermatozoides, y alteran el endometrio, reduciendo la probabilidad de implantación. Existen diferentes formulaciones de AOC tales como monofásicos donde todas las píldoras activas contienen la misma dosis de hormonas; bifásico donde la dosis hormonal cambia una vez durante el ciclo; trifásicos donde la dosis hormonal varía en tres fases a lo largo del ciclo; cuatrifásicos donde la dosis hormonal cambia en cuatro fases durante el ciclo; de ciclo extendido o continuo que permiten reducir o eliminar los períodos menstruales al tomar píldoras activas durante períodos prolongados (16).

b. Anticonceptivos orales de solo progestina (AOSP)

Los AOSP contienen únicamente progestina y no estrógeno, cuyo mecanismo de acción principal es el espesamiento del moco cervical, lo que impide el paso de los espermatozoides. En algunos casos, también inhiben la ovulación. Los AOSP son una opción adecuada para mujeres que no pueden tomar estrógenos, como aquellas en período de lactancia o con riesgo de tromboembolismo. Sin embargo, requieren una adherencia estricta al horario de toma, ya que su eficacia puede disminuir si no se toman a la misma hora cada día (16).

5.1.2. Estrógenos

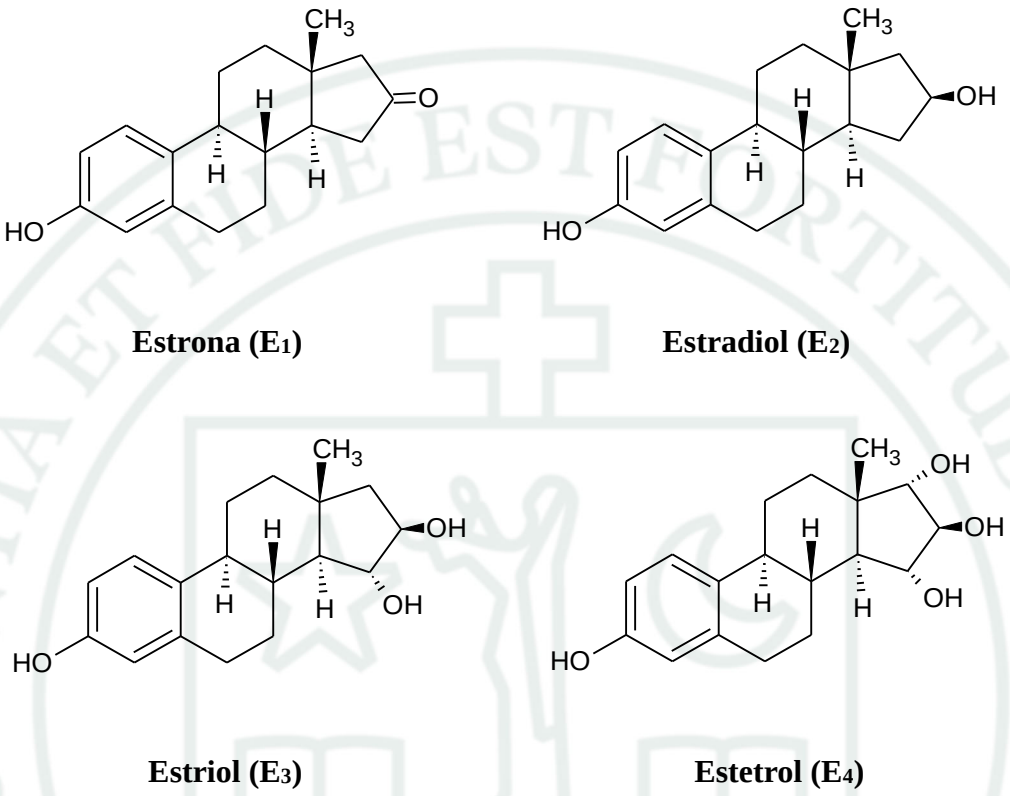
- **Definición**

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas fundamentales en la regulación del desarrollo y mantenimiento de las características sexuales femeninas. Son producidos principalmente por los ovarios, aunque también se sintetizan en la placenta durante el embarazo y en menor medida en las glándulas suprarrenales. Existen tres tipos principales de estrógenos endógenos como estradiol, estrona y estriol, siendo el estradiol el más potente y predominante durante la vida reproductiva de la mujer (17).

- **Propiedades químicas**

Los estrógenos son hormonas esteroides lipofílicas derivadas del colesterol, cuya estructura química se caracteriza por el núcleo esteroide tetracíclico llamado ciclopentanoperhidrofenantreno. Esta estructura está compuesta por tres anillos de ciclohexano y un anillo de ciclopentano fusionados, lo que les permite atravesar fácilmente las membranas celulares. Los estrógenos naturales más importantes son estradiol (E2), estrona (E1) y estriol (E3), los cuales difieren entre sí en el número y posición de los grupos hidroxilo, lo que influye en su potencia y afinidad por los receptores de estrógeno. El estrógeno natural más potente es el 17β-estradiol, que tiene grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17. A diferencia del 17β-estradiol, la estrona tiene un grupo cetona en la posición Cl7 en lugar de un grupo hidroxilo, y el estriol se diferencia del 17β-estradiol por la adición de un grupo 16α-hidroxilo(18). La actividad biológica de los estrógenos está determinada en parte por su capacidad para unirse y activar

los receptores de estrógeno. El 17β-estradiol es el más activo; la estrona es 2,4 veces menos activa que el 17β-estradiol y el estriol es aproximadamente 16 veces menos activo que el 17β-estradiol (19).



Estrona (E_1) **Estradiol (E_2)**

Estriol (E_3) **Estetrol (E_4)**

Figura 1. Estructura química de estrógenos endógenos. Fuentes & Silvera (20)

- **Biosíntesis**

La biosíntesis de los estrógenos es un proceso complejo que ocurre principalmente en los ovarios durante la edad reproductiva, aunque también puede tener lugar en la placenta, el tejido adiposo y las glándulas suprarrenales. Este proceso se inicia a partir del colesterol, específicamente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el cual es convertido a través de esteroidogénesis en pregnenolona y, para ello, ocurre la translocación del colesterol a la membrana mitocondrial interna, un proceso regulado por la proteína reguladora aguda esteroidogénica STARD1, paso limitante de la esteroidogénesis en todos los tejidos; asimismo, es regulado por la unión de la hormona luteinizante (LH) a su receptor en células ováricas. Luego, de la

formación de pregnenolona, esta actúa como precursora de todas las hormonas esteroideas, inicia la conversión a androstenediona por las enzimas CYP17A1 (esteroide 17-α-hidroxilasa/17,20-liasa) y 3β-HSD (3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ5−4 isomerasa), a través de la deshidroepiandrosterona (DHEA). La androstenediona puede convertirse a testosterona y dihidrotestosterona, o difundirse a las células de la granulosa a través de la lámina basal. En las células de la granulosa, la androstenediona se convierte en estrona por la enzima CYP19A1 (aromatasa), la cual se convierte en estradiol mediante la enzima 17β-HSD (17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa), reguladas por la estimulación con la hormona folículo estimulante (FSH). La testosterona puede metabolizarse a estradiol y estrona mediante la acción de la aromatasa en los tejidos periféricos, como las células adiposas y el hueso. El principal sitio de síntesis de estrógenos son los ovarios, específicamente las células de la granulosa (20,21).

El estriol (E3), por su parte, es producido principalmente durante el embarazo por la placenta, a partir del metabolismo de la 16-hidroxiandrostenediona fetal. En la postmenopausia, la estrona (E1) se convierte en la forma principal de estrógeno circulante, sintetizada en tejidos periféricos a partir de andrógenos mediante aromatización (22).

- **Metabolismo**

El metabolismo de los estrógenos se lleva a cabo principalmente en el hígado, donde estas hormonas son transformadas en metabolitos más hidrosolubles para facilitar su eliminación. El estradiol (E2) y la estrona, son oxidados por enzimas del citocromo P450 (CYP), especialmente CYP1A1, CYP1A2 y CYP3A4, a derivados hidroxilados como la 2-hidroxiestrona, la 4-hidroxiestrona, 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y la 16α-hidroxiestrona (23) conocidas como catecolestrógenos, gracias a la existencia de características farmacológicas similares a las de las catecolaminas y los estrógenos.

La hidroxilación del estradiol o 16α-hidroxiestrona forma estriol. Además, los catecolestrógenos pueden metilarse mediante la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) a metoxiestrógenos (24). Una vez hidroxilados, los metabolitos de los estrógenos son posteriormente conjugados mediante

glucuronidación y sulfatación por enzimas como la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) y la sulfotransferasa (SULT), respectivamente. Estas reacciones convierten a los metabolitos en compuestos más polares, que pueden ser fácilmente excretados a través de la orina o la bilis (25).

- **Absorción, distribución y eliminación**

La absorción del estrógeno depende en gran medida de su vía de administración, su formulación y su forma química (natural o sintética). Cuando se administra por vía oral, el estradiol sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático, lo que reduce significativamente su biodisponibilidad sistémica. Durante la absorción intestinal, el estrógeno atraviesa la membrana celular por difusión pasiva, gracias a su naturaleza lipofílica. Una vez absorbido, pasa al sistema portal hepático donde es metabolizado antes de alcanzar la circulación sistémica transportado por la albúmina y la globina (26).

Los estrógenos son captados por el hígado, donde se biotransformarán aún más en diferentes metabolitos (27). La transformación metabólica de los estrógenos facilita su eliminación del organismo mediante la orina, las heces y/o la bilis, además de la generación de análogos de estrógenos, que han probado tener efectos antiproliferativos (28). En consecuencia, desde una perspectiva ambiental, tanto el compuesto parental como sus metabolitos deben ser considerados contaminantes, especialmente cuando mantienen bioactividad y capacidad de interferencia endocrina tras su liberación al ambiente.

- **Mecanismo de acción**

El estrógeno ejerce sus efectos fisiológicos a través de un mecanismo de acción que involucra tanto vías genómicas como no genómicas (20). En la vía clásica genómica, el estrógeno atraviesa la membrana celular debido a su naturaleza lipofílica y se une a receptores nucleares específicos, conocidos como receptores de estrógeno alfa (ERα) y beta (ERβ)(29). Estos receptores, una vez activados, se dimerizan y se translocan al núcleo, donde se unen a elementos de respuesta a estrógenos (EREs) en el ADN(30). Esta unión regula la transcripción de genes implicados en procesos como la proliferación celular, diferenciación, angiogénesis, homeostasis ósea y metabolismo lipídico (31).

Además de su acción nuclear, los estrógenos también pueden activar respuestas rápidas a través de receptores de membrana, en un mecanismo conocido como vía no genómica, que incluyen la movilización del calcio intracelular y la estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa y la producción de AMPc, incluyendo la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), que modulan procesos como la vasodilatación, la neuroprotección y la regulación inmune (32).

- **Acciones fisiológicas y farmacológicas**

Mientras que las funciones principales del 17-β estradiol y otros estrógenos son las de reguladores de la función reproductiva, ahora se reconoce que estas hormonas esteroides tienen actividades importantes en otros procesos no relacionados con la reproducción. Es de destacar el mayor riesgo de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares e inestabilidad vasomotora observado en las mujeres después del cese de la producción de estrógenos ováricos que se produce en la menopausia. La señalización desregulada de estrógenos también se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y de útero, y con otras morbilidades como la trombosis venosa profunda y los accidentes cerebrovasculares (33).

Los productos farmacéuticos similares a los estrógenos tienen una variedad de usos clínicos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis (equilina/ Premarin™, Raloxifeno) y como agente anticancerígeno para los cánceres de mama con receptores de estrógeno positivos (tamoxifeno)(34).

5.1.3. Progestágenos

- **Definición**

Los progestágenos son un grupo de compuestos hormonales que incluyen tanto la progesterona natural como sus análogos sintéticos, diseñados para imitar o modular sus efectos biológicos. La progesterona es una hormona esteroidea esencial en la regulación del ciclo menstrual, la preparación del endometrio para la implantación del embrión, el mantenimiento del embarazo y la modulación del sistema inmunológico materno. Los progestágenos (Figura 2) son parientes sintéticos de la 17-hidroxiprogesterona que presentan una mayor actividad

progestágena que la progesterona. Los derivados de la 19-nortestosterona (Noretisterona y Dienogest) y la 19-norprogesterona (acetato de nomegestrol) también presentan actividad progestacional(35,36).

Los progestágenos sintéticos, también conocidos como progestinas, han sido desarrollados para mejorar la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y la duración de acción de la progesterona natural (37). Se dividen en cuatro grupos principales tales como los pregnanos (derivados de la progesterona), los gonanos (derivados de 19-nortestosterona), el derivado de espironolactona drospirenona y la progestina de cuarta generación Dienogest, un derivado aromatizado de 19-nortestosterona. Los derivados de la progesterona, es decir, la medroxiprogesterona, la clormadinona y la ciproterona, sintetizados a través de la 17-hidroxiprogesterona. La progestina más reciente, el nomegestrol, se deriva de la progesterona a través de la 19-norprogesterona. Todos los pregnanos se administran como acetato y son conocidos por sus propiedades antiandrogénicas. El levonorgestrel, derivado de la 19-nortestosterona, es la progestina clave contenida en los anticonceptivos de segunda generación (38).

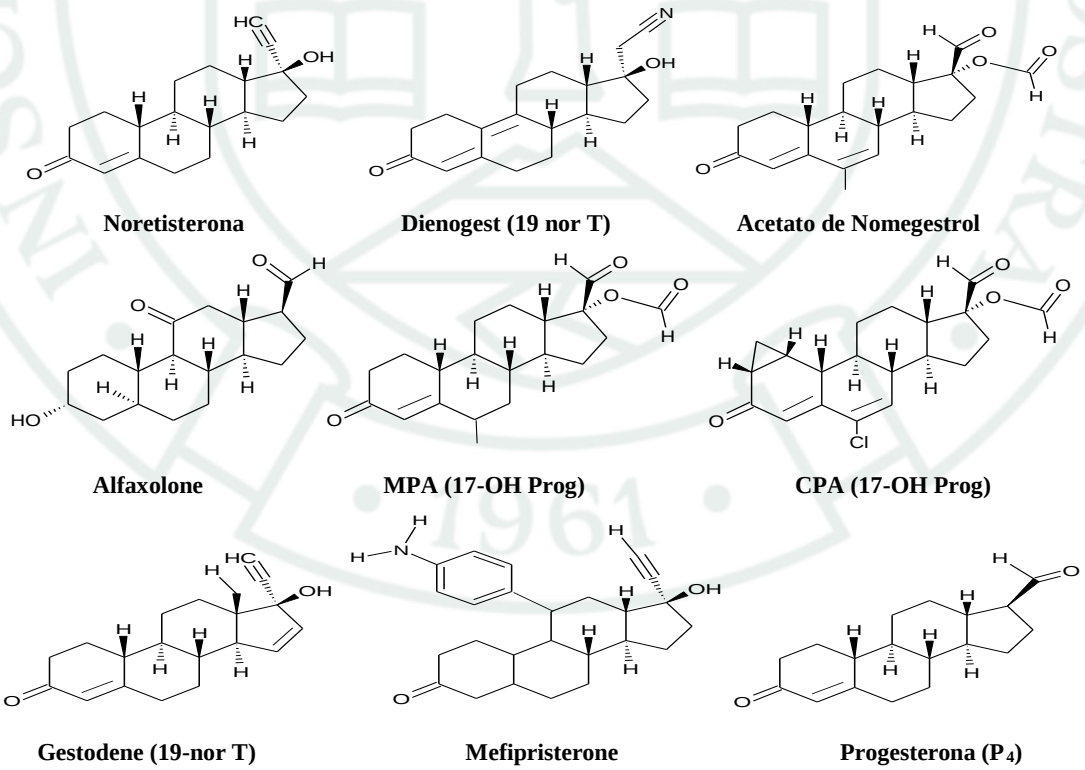


Figura 2. Estructura química de progestágenos. Honour (33)

- **Propiedades químicas**

Los progestágenos son compuestos esteroides que se clasifican según su estructura química en dos grupos principales tales como derivados de la progesterona y derivados de la 19-nortestosterona. Los primeros incluyen la progesterona natural y sus análogos, mientras que los segundos comprenden progestinas sintéticas como el levonorgestrel y el desogestrel. Estas diferencias estructurales influyen en su afinidad por los receptores de progesterona, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, lo que a su vez afecta su perfil farmacológico y clínico(39).

Dentro del grupo de progestinas, la noretisterona, se creó a partir de testosterona natural eliminando un grupo metilo del C19 de la testosterona y añadiendo un grupo etilo al C17. Como resultado, una molécula androgénica se convirtió en una molécula progestágena con una absorción significativamente mayor en el tracto gastrointestinal. Químicamente, las progestinas se clasifican como (i) derivados de progesterona, (ii) derivados de testosterona y (iii) derivados de espironolactona (drospirenona) (40).

- **Biosíntesis**

La biosíntesis de los progestágenos, particularmente la progesterona, es un proceso fundamental en la fisiología reproductiva de los mamíferos, ocurre en las membranas mitocondriales de las células corporales y en el cerebro, producida principalmente por el cuerpo lúteo y la placenta de las mujeres; sin embargo, en ambos sexos también se secretan pequeñas cantidades de progesterona por las neuronas y las células gliales, las glándulas suprarrenales, las células de Leydig de los testículos y el tejido adiposo (40).

El proceso se inicia con el colesterol, que es transportado al interior de las mitocondrias por la proteína reguladora aguda de esteroidogénesis (StAR). Una vez dentro de la mitocondria, el colesterol es convertido en pregnenolona por la enzima citocromo P450scc (CYP11A1), que cataliza la escisión de la cadena lateral del C20 del colesterol. La pregnenolona luego se transforma en progesterona mediante la acción de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ^5-Δ^4 isomerasa (3β-HSD), que oxida el grupo hidroxilo en la posición 3 y reorganiza el doble enlace del anillo esteroide(41); es decir, la

deshidrogenación del esteroide 3β-hidroxi, produciendo pregn-5-eno-3,20-diona, seguida de una isomerización a progesterona (42).

Durante el ciclo menstrual, la producción de progesterona ocurre principalmente en el cuerpo lúteo del ovario, bajo la estimulación de la hormona luteinizante (LH). En el embarazo temprano, la placenta asume la producción de progesterona, utilizando colesterol materno como sustrato principal. Además, las glándulas suprarrenales también contribuyen a la síntesis de progesterona, aunque en menor medida(42).

- **Metabolismo, absorción, distribución y eliminación**

La absorción de los progestágenos varía según la vía de administración y la formulación utilizada (43). La progesterona natural, administrada por vía oral, presenta una biodisponibilidad muy baja (<2,4%) debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático. Por otro lado, la administración vaginal de progesterona evita el metabolismo hepático inicial y permite concentraciones más altas en el endometrio, gracias al efecto de primer paso uterino(44). Una vez absorbidos, los progestágenos se distribuyen ampliamente en el organismo. La progesterona se une en un 98–99% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y a la globulina fijadora de corticosteroides (CBG). La fracción libre, aunque pequeña, es la responsable de la actividad biológica. En circulación, la vida media de la progesterona es de aproximadamente cinco minutos (45).

El metabolismo de los progestágenos ocurre principalmente en el hígado, aunque también en otros tejidos como el cerebro y la piel. La progesterona se metaboliza rápidamente mediante enzimas como la 5α-reductasa y la 5β-reductasa, formando dihidroprogesterona, que posteriormente se convierte en alopregnanolona y pregnanolona. Estos metabolitos pueden ser conjugados mediante glucuronidación o sulfatación antes de su excreción. Asimismo, las enzimas esteroide 5α-reductasa y 17β-HSD no sólo se encuentran en el hígado sino también en el tracto genital femenino (FGT), vagina, útero y piel (46). Aproximadamente el 90-95% de los progestágenos son metabolizados por el hígado, lo que implica una conversión en metabolitos activos e inactivos (46).

La eliminación de los progestágenos se realiza principalmente por vía renal y, en menor medida, por vía biliar; donde entre 5-10%, es excretada en forma intacta, dependiendo del tipo de progestágeno específico y sus características metabólicas (46).

- **Mecanismos de acción**

Las variadas repercusiones biológicas de los progestágenos se logran mediante receptores nucleares o mecanismos no nucleares. El receptor nuclear de progesterona (PR) se clasifica en la subclase de factores de transcripción esteroidales, los cuales impulsan la transcripción genética y la creación de proteínas. Luego de penetrar la membrana celular, la progesterona se acopla al dominio de unión con el ligando del PR nuclear y causa una modificación conformacional específica(47). Esto es relevante, ya que endógenamente las acciones de la progesterona son estimuladas por los estrógenos, dado que los receptores de estrógenos regulan positivamente la expresión de los genes del PR (48).

Hay dos receptores principales de progesterona, el receptor de progesterona A y el receptor de progesterona B, que se expresan por igual en condiciones fisiológicas. Ambas formas de PR se unen a las mismas hormonas esteroides con actividades de unión similares, pero tienen diferentes actividades transcripcionales. Se ha demostrado que el PR-A puede reprimir no solo la actividad transcripcional del PR-B, sino también la transcripción mediada por el receptor de estrógenos y los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides. En el tejido miometrial, también se ha documentado un tercer receptor de progesterona C (PR-C)(47). Los efectos no genómicos de progesterona abarcan las principales vías de transducción utilizadas como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la señalización de cAMP/proteína quinasa A (PKA), la proteína quinasa G (PKG), la activación de la entrada de Ca^{2+}/proteína quinasa C (PKC) y la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3 K)/Akt (47,49).

5.2. Disruptores endocrinos

- **Definición**

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas exógenas capaces de interferir con el sistema endocrino, alterando la síntesis, función, almacenamiento y/o metabolismo de las hormonas. Estas sustancias se encuentran en el ambiente y en una amplia variedad de productos de uso diario, por lo que la exposición humana es permanente(50). Según la definición ampliamente aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), un disruptor endocrino es una sustancia o mezcla exógena que altera la función o funciones del sistema endocrino y, como consecuencia, causa efectos adversos en un organismo intacto, su descendencia o subpoblaciones(51).

- **Tipos de disruptor endocrino**

Los DE pueden clasificarse en distintos tipos según su origen y mecanismo de acción. Esta clasificación es fundamental para entender su diversidad, su alcance en la salud humana y ambiental, y la necesidad de una regulación eficaz(52). Dentro de la clasificación tenemos lo siguiente: Hormonas naturales y artificiales (fitoestrógenos, ácidos grasos 3-omega, píldoras anticonceptivas y medicamentos para la tiroides); medicamentos con efectos secundarios hormonales (naproxeno, metoprolol y clofibrato); productos químicos industriales y domésticos (ftalatos, detergentes de alquilfenoletoxilato, retardantes de llama, plastificantes, disolventes, 1,4-diclorobenceno y bisfenoles policlorados (PCB); productos secundarios de procesos industriales y domésticos (hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), dioxinas, pentaclorobenceno)(53).

Otra forma de clasificación es los disruptores endocrinos sintéticos, compuestos fabricados por el ser humano y ampliamente utilizados en la industria y el consumo cotidiano. Entre estos se destacan los bisfenoles como el bisfenol A(BPA), BPS y BPF, que se encuentran en plásticos y resinas epoxi y que actúan como mimetizadores de estrógenos, afectando el desarrollo reproductivo. También están los ftalatos, empleados como plastificantes en productos de PVC y cosméticos, vinculados a alteraciones hormonales y metabólicas. Otros compuestos incluyen pesticidas como el dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT) y

herbicidas como la vinclozolina, conocidos por su persistencia ambiental y su asociación con trastornos reproductivos y del neurodesarrollo. Además, los parabenos y el triclosán, presentes en productos de higiene personal, actúan como xenoestrógenos alterando la función hormonal (54). Los fármacos como mitotano, ketoconazol, glucósidos cardíacos, nitrofuranos, carbamazepina, astazeno, dietilestilbestrol (DES), entre otros(55).

Por otro lado, existen los disruptores endocrinos naturales, que provienen de fuentes biológicas y ambientales tales como los fitoestrógenos, compuestos derivados de plantas como la soja. Asimismo, algunos metales pesados como el plomo, el cadmio y el mercurio también muestran propiedades disruptoras endocrinas al interferir con procesos hormonales esenciales(55). Recientemente, se han identificado DE emergentes, compuestos aún en estudio pero con evidencia creciente sobre su potencial de alteración hormonal. Entre ellos destacan los compuestos perfluorados como el ácido perfluorooctanoico (PFOA) y perfluorooctanesulfonato (PFOS), utilizados en productos resistentes al agua y al aceite, y que se asocian con alteraciones en la función tiroidea y metabólica. También figuran los retardantes de llama como los éteres de difenilo polibromados (PBDEs), empleados en textiles y electrónicos, que se han relacionado con efectos adversos sobre el desarrollo neurológico y endocrino.

Además de esta clasificación por origen, los DE también pueden organizarse según su mecanismo de acción. Algunos actúan como xenoestrógenos, imitando o bloqueando los receptores del estrógeno natural, mientras que otros son xenoandrógenos, que interfieren con la acción de los andrógenos, como la testosterona. Estas interacciones pueden alterar procesos fisiológicos como la reproducción, el metabolismo y el crecimiento(52).

- **Mecanismos biologicos de disruptor endocrino**

Los DE funcionan al conectarse con cualquier tipo de receptor, ya sean nucleares, de membrana, de neurotransmisores e incluso receptores huérfanos (como el receptor del aril hidrocarburo), actuando como agonistas o antagonistas (55). Además, ciertos componentes como DDT, bifeniles-policlorados (PCB), bifenil-polibrominados (PBB) y ciertos estrógenos vegetales, influyen en las vías metabólicas de los esteroides en el sistema reproductor modificando los

comportamientos sexuales y reproductivos(56). También pueden interferir en la síntesis, transporte, metabolismo o eliminación de las hormonas, alterando así la homeostasis hormonal(56).

El DES es un estrógeno artificial, se descubrió que las mujeres expuestas tenían un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, las hijas mostraban problemas de fertilidad, neoplasias y enfermedades autoinmunes, y los hijos también mostraban ciertas irregularidades menos graves. La exposición neonatal a ratones CD-1 en dosificación de 1µg/Kg/día, no mostró ninguna relación con alteraciones en el peso corporal durante el tratamiento, pero sí con un incremento de peso en la etapa adulta. El incremento en el peso de estos roedores se debe a los elevados depósitos de grasa, el cual se encuentra precedido por el aumento en los niveles de diversas adipocinas como leptina, adiponectina, IL-6, triglicéridos(56).

- **Limites de detección de hormonas esteroideas.**

Actualmente, la normativa legal internacional en materia de calidad del agua se enfoca principalmente en la presencia de productos farmacéuticos, contaminantes emergentes (CE) y compuestos disruptores endocrinos (DE). En este contexto, las hormonas como los estrógenos y progestágenos no suelen ser reguladas de manera directa, sino abordadas como parte del grupo más amplio de sustancias con potencial efecto endocrino. Sin embargo, no existe un consenso global en torno a la regulación de los DE. Según el reglamento REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas) de la Unión Europea (UE), las empresas deben proporcionar información de seguridad sobre las sustancias químicas, y la UE tiene la autoridad para restringir o prohibir las sustancias químicas con riesgos significativos (57).

Los microcontaminantes de hormonas esteroides disruptoras endocrinas, como la E1, E2 y el EE2, inducen un alto riesgo de trastornos reproductivos en organismos y merecen atención. Debido a los efectos disruptores endocrinos de las hormonas esteroides en concentraciones extremadamente bajas, de varios nanogramos por litro, la Unión Europea propuso límites estrictos para estos microcontaminantes tanto en aguas potables como superficiales. Para el agua

potable, el límite para E2 se ha establecido en 1 ng/L, mientras que para las aguas superficiales, los límites para E1, E2 y EE2 se fijan en 0,36, 0,18 y 0,017 ng/L, respectivamente. En efluentes de aguas residuales y aguas superficiales, los microcontaminantes de hormonas esteroides pueden presentarse en concentraciones mucho más altas que los límites (hasta 106 y 25 ng/L, respectivamente) (58).

En el caso de Perú, ni el Ministerio del Ambiente (MINAM) ni el Ministerio de Salud a través de DIGESA contemplan hasta el momento parámetros específicos para estrógenos o progestágenos en el Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano (D.S. N.° 031-2010-SA) ni en los Estándares de Calidad Ambiental (ECA) para agua.

- **Fuentes de disruptores endocrinos.**

La exposición a DE puede ocurrir a través de diversas fuentes, incluyendo alimentos, agua, aire y productos de consumo diario, como plásticos, cosméticos y pesticidas (53). Algunos DE son persistentes en el medio ambiente y pueden bioacumularse en los tejidos grasos de los organismos, mientras que otros son eliminados más rápidamente pero pueden causar efectos debido a exposiciones continuas (59,60).

Dada la ubicuidad de estos compuestos y su potencial para causar efectos adversos en la salud humana y animal, los DE representan una preocupación significativa para la salud pública y el medio ambiente. La identificación y regulación de estas sustancias son esenciales para minimizar los riesgos asociados a su exposición(61).

El agua en ríos y lagos, la descarga de plantas de tratamiento de aguas residuales, la escorrentía directa de sitios urbanos y agrícolas, y la atmósfera pueden estar contaminados con hormonas y sustancias químicas que se unen y activan o bloquean las actividades de los receptores hormonales en humanos y otras especies(62).

CAPÍTULO IV

6. RESULTADOS

6.1. Estrategia del plan de búsqueda

En la presente investigación se realizó el diagrama de flujo PRISMA donde se detallan los pasos de la identificación, cribado y selección de artículos (Figura 3).

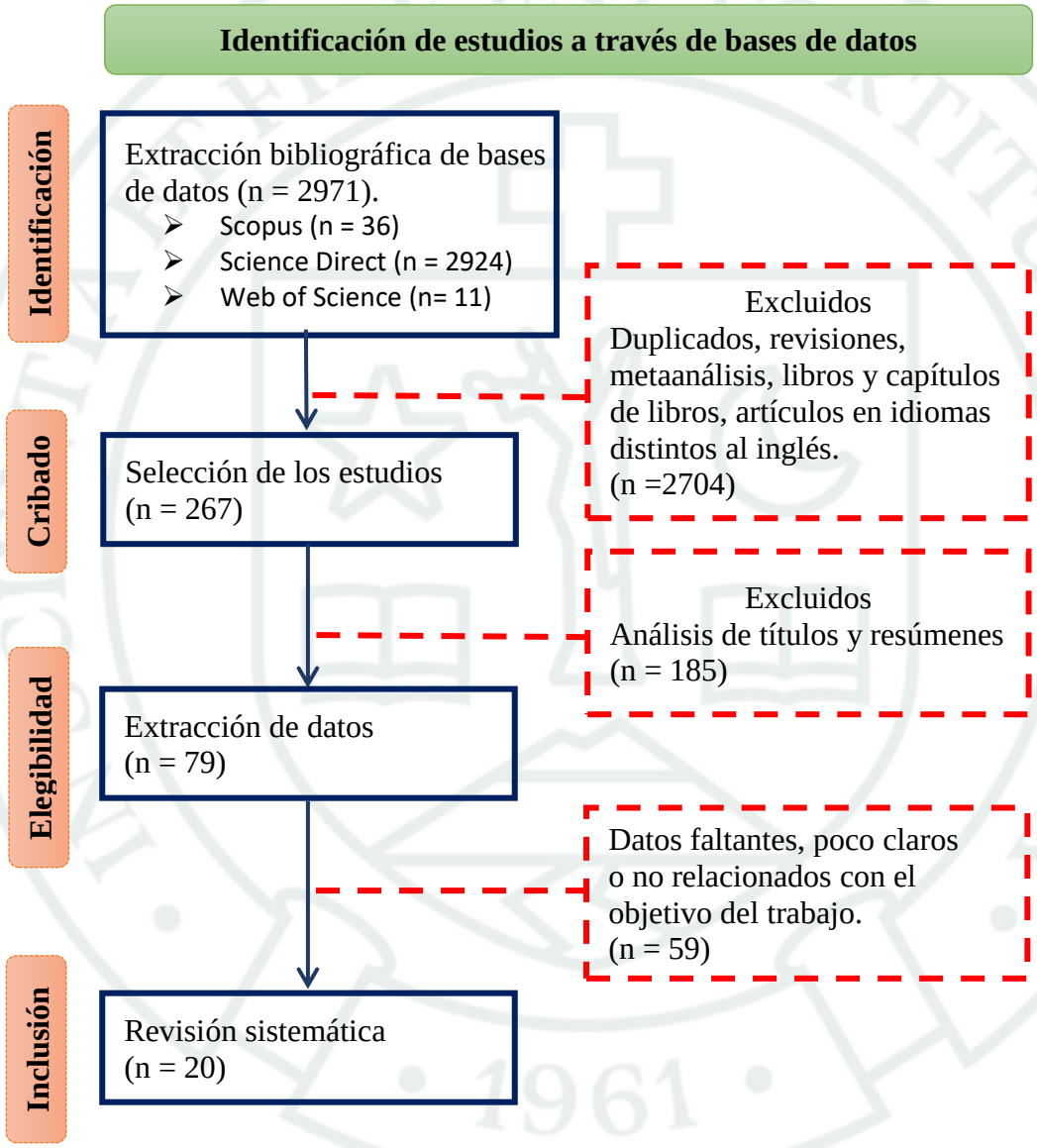


Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

6.2. Impacto ambiental de los anticonceptivos hormonales orales

6.2.1. Presencia de estrógenos y progestágenos en cuerpos de agua en los continentes

La presencia de estrógenos y progestágenos en cuerpos de agua a nivel global se ha convertido en una preocupación ambiental significativa debido a sus efectos adversos sobre los ecosistemas acuáticos y la salud humana. Estos compuestos, clasificados como contaminantes emergentes, provienen principalmente de actividades antropogénicas, como el uso de anticonceptivos, terapias hormonales y prácticas agrícolas(12).

Diversos estudios han detectado concentraciones de estrógenos en aguas superficiales y subterráneas en rangos de ng/L, niveles que, aunque bajos, pueden inducir efectos endocrinos en organismos acuáticos. En ese sentido, las concentraciones de estrógenos oscilan entre 0,5 y 50 ng/L en aguas superficiales y de 0,45 a 17,2 ng/L en aguas marinas, niveles suficientes para provocar feminización en peces y otros efectos reproductivos adversos (63).

Las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) convencionales no están diseñadas para eliminar eficazmente estos compuestos, lo que resulta en su liberación continua al medio ambiente. Estudios en Brasil han mostrado que los efluentes de PTAR contienen estrógenos naturales como estrona (E1), 17β-estradiol (E2) y estriol (E3), así como el sintético 17α-etinilestradiol (EE2), con concentraciones que varían entre 0,5 y 9,2 μg/L, dependiendo del compuesto y la planta de tratamiento(64).

La presencia significativa de estrógenos en cuerpos de agua dulce no se observa de manera generalizada a nivel mundial, sino que se concentra principalmente en regiones como el medio oeste y la costa este de Estados Unidos, México, Ecuador, Brasil, Chile, países del entorno mediterráneo europeo, así como en áreas de Asia y el sur de Australia (65).

En el Lejano Oriente se han registrado altos niveles de EE2, en ubicaciones fluviales en ARO-Volcani donde la concentración de estrona fue de 0,6 a 1,1 ng/L, mientras que en un kibutz en Revadim fue de 1,2 a 1,5 ng/L y los efluentes de aguas residuales aumentaron de 2,3 a 3,3 ng/L (65).

En Italia, las concentraciones promedio de los esteroides estrogénicos E1, E2, E3 y EE2 en PTAR fueron de 80, 12, 3 y 52 ng/L, respectivamente. En Japón, se observó que los niveles de E2 en los afluentes de las PTAR variaban entre 30 y 90 ng/L en otoño, y entre 20 y 94 ng/L durante el verano. En Pekín, un análisis reveló que más del 40 % de los estrógenos naturales y el 60 % del EE2 presentes en aguas residuales podrían estar llegando a cuerpos receptores. Las concentraciones promedio registradas en estas aguas fueron de entre 48 y 70 ng/L para E1, de 2 a 19 ng/L para E2, de 50 a 320 ng/L para E3 y de 6 a 7 ng/L para EE2. En Pekín, se identificaron concentraciones máximas de 74,2 ng/L para E1, 3,9 ng/L para E2, 5,1 ng/L para E3 y 4,6 ng/L para EE2 (65).

La presencia de estos compuestos en cuerpos de agua no solo afecta a la fauna acuática, sino que también representa un riesgo potencial para la salud humana, especialmente en comunidades que dependen de estas fuentes para el consumo de agua. Además, la exposición continua a bajos niveles de estrógenos y progestágenos puede tener efectos acumulativos y transgeneracionales en la biota acuática (65).

6.2.2. Repercusiones ambientales de los estrógenos

Tabla 4. Impacto de estrógenos y anticonceptivos hormonales en organismos y ambientes acuáticos

Título Autor (Año)	Principio activo	Concentración de principio activo.	Modelo de estudio	Efectos	Conclusión
El estrógeno induce cambios en la abundancia de grupos específicos del microbioma del coral. * Vilela et al. (2021)(66)	Etinilestradiol (EE2)	100 ng L-1 y 100 µg L-1	Microbioma coral Experimental	La secuenciación de próxima generación del 16S rDNA reveló un efecto estadísticamente significativo de las altas concentraciones de EE2 en la riqueza de OTU.	Los corales pueden absorber estrógenos del agua en bajas concentraciones. Se sugiere que los estrógenos esteroides pueden influir y ayudar en la reproducción de los corales.
Microplásticos y disruptores endocrinos en plantas de tratamiento de aguas residuales típicas de la megaciudad de Shanghái * Tong et al., (2024)(67)	Estrógenos fenólicos (PE) y estrógenos esteroideos (SE).	PE variaron de 82,8 a 2637 ng/L, mientras que los SE variaron de 27,3 a 143 ng/L.	Plantas de tratamiento de agua Experimental	Los PE y SE podrían tener un impacto adverso en las algas (CDR = 0,0014-0,024) y los peces (CDR = 3,4-30,2)	Las plantas de tratamiento de aguas residuales recibieron cantidades considerables de microplásticos y disruptores endocrinos.

Presencia, evaluación de riesgos ecológicos y distribución de fuentes de fármacos, hormonas esteroides y xenoestrógenos en los ambientes acuáticos de Ghana * Adjei et al., (2022)(68)	Fármacos, hormonas esteroides y xenoestrógenos (PSHXE) (PSHXE)	PSHXE que oscilaron entre 12.187 y 52.117 ng/L y 2.022–6.047 ng/g para muestras de agua y sedimento respectivamente	Sedimentos y agua Experimental	Los cocientes de riesgo (RQ > 1) sugirieron un alto riesgo que representan los PSHXE en el agua para los organismos en los tres niveles tróficos y también para los organismos bentónicos en los sedimentos de los ambientes acuáticos de Ghana	La distribución de las fuentes sugirió un mayor uso de estrógenos esteroides y fármacos anabólicos entre la población de Ghana.
Mecanismos de captación, acumulación y translocación de estrógenos esteroides en plantas * Chen et al., (69)(2021)	17β-E2, EE2,		Cultivo hidropónico de trigo Experimental	La acumulación de 17β-E2 en las raíces del trigo resultó principalmente de la adsorción y absorción activa que involucró acuaporinas y transporte de canales aniónicos. El contenido de clorofila y proteína de las plantas se correlacionó positivamente con la absorción de 17β-E2, mientras que se produjo una inhibición competitiva cuando 17β-E2 y EE2 coexistieron en la misma solución. El 17β-E2 puede ser liberado a pesar de haber sido absorbido por las plantas.	Estos resultados podrían proporcionar información valiosa para la evaluación y el control de riesgos de la absorción de SE por las plantas.

Tabla 5. Efectos ecotoxicológicos del EE2 y otros disruptores endocrinos en anfibios (Rhinella icterica) y moluscos bivalvos (Mytilus edulis)

Título Autor (Año)	Principio activo	Organismo modelo	Diseño experimental	Efectos fisiológicos	Efectos reproductivos y moleculares	Conclusión
Los disruptores endocrinos de vertebrados inducen la inversión sexual en los mejillones azules *Evensen et al., (70)(2024)	EE2, Ketoconazol	Molusco bivalvo marino Mejillón azul (*Mytilus edulis*)	Machos expuestos a EE2, hembras a KZ, 26 días de exposición	Inhibición del desarrollo gonadal (reducción en el índice gonadal), gametogénesis alterada.	Reversión sexual: 36% de machos cambiaron a hembras (EE2), 13% de hembras a machos (KZ). Alteración en genes clave: FoxL2 ↑ con EE2, DMRT1L y SoxH ↓; expresión de VCL y β-catenina también modificada. Ambos sexos susceptibles, pero efectos específicos: EE2 en machos, KZ en hembras.	EE2 y KZ inducen reversión sexual y alteran el desarrollo gonadal, confirmando el papel de esteroides en moluscos
La contaminación por estrógenos aumenta la vulnerabilidad de los anfibios al mortal hongo quítrido. *Salla et al., (71)(2024)	EE2	Anfibio terrestre-acuático	4 grupos (control, EE2, Bd, EE2+Bd), 15 días de exposición	Alteraciones cardíacas (taquicardia, cambios en fuerza contráctil), aumento de células inmunes frente a Bd; inmunosupresión con EE2	Atrofia gonadal; feminización parcial en machos por EE2. Inducción de feminización y alteraciones hormonales por EE2. Hembras más vulnerables al Bd y al efecto combinado EE2+Bd.	EE2 potencia los efectos patogénicos del Bd, debilitando defensas y afectando reproducción

Tabla 6. Efectos ecotoxicológicos de estrógenos y otros disruptores en pez cebra (Danio rerio)

Título Autor (Año)	Principio activo	Diseño experimental	Principales efectos observados	Conclusión
Estetrol/drospirenona versus 17α-etinilestradiol/drospirenona: Una prueba extendida de una generación para evaluar el potencial de alteración endocrina en el pez cebra (*Danio rerio*). * Baekelandt et al., (a)(72)(2024)	17α-etinilestradiol (EE2), o estetrol (E4), un estrógeno natural, con la progestina drospirenona (DRSP)	Ensayo multigeneracional (F0–F2). Exposición a 0.32–3.2 µg/L E4 y a 0.5–5 ng/L EE2 en combinación con DRSP. Evaluación de fecundidad, histología gonadal, VTG, sex ratio y genes esteroidogénicos.	EE2/DRSP: menor fecundidad, fertilización y alteración gonadal; sex ratio sesgado e intersexualidad. E4/DRSP: efectos leves incluso a dosis 10–100× superiores al nivel ambiental.	El EE2/DRSP causa efectos reproductivos severos y persistentes, mientras que E4/DRSP presenta menor riesgo ambiental.
Evaluación de la toxicidad del estetrol, 17α-etinilestradiol y su combinación con drospirenona en larvas de pez cebra: un estudio conductual y proteómico. ***** Baekelandt et al.,(b)(73)(2024)	E4, EE2, con DRSP y combinaciones	Ensayo con embriones 0–120 hpf. Dosis: EE2 (0.3 ng/L ~2× PEC; 30 ng/L ~200× PEC; hasta 1–2 mg/L), E4 (31 ng/L–710 ng/L), DRSP (7.1 ng/L–3.6 µg/L).	EE2: mortalidad y malformaciones a 1–2 mg/L, hipoactividad larval a 30 ng/L, cambios proteómicos desde 0.3 ng/L. E4 y E4/DRSP: efectos mínimos incluso a altas dosis.	El EE2 es altamente tóxico incluso a concentraciones ambientales, mientras que E4 y combinaciones con DRSP muestran un perfil ambiental más seguro.

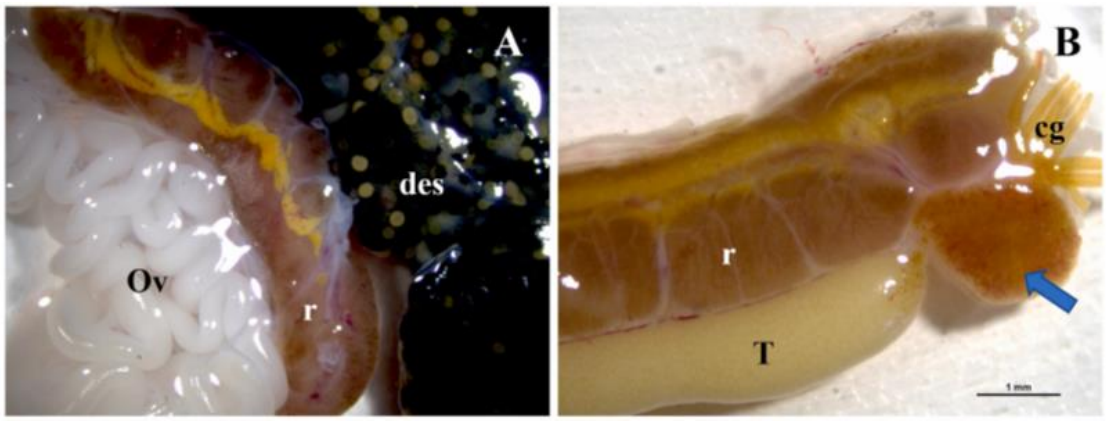
El 17-α-etinilestradiol modula las respuestas endocrinas y conductuales al estrés en el pez cebra. ***** Fenske et al., (74)(2020)	EE2	Exposición aguda (1 h) y crónica (15 días) con 0.5, 1.5, 5, 50 y 75 ng/L. Pruebas conductuales: ansiedad, agresividad y cohesión social.	Disminución de respuesta al estrés, aumento de agresividad, reducción de cohesión social.	El EE2 altera la conducta social y de defensa, reduciendo la capacidad de reproducción y supervivencia.
La exposición a una concentración ambientalmente relevante de 17α-etinilestradiol altera el desarrollo craneofacial del pez cebra juvenil ***** Stewart et al.,(75) (2023)	EE2	Exposición larval y juvenil a 10 ng/L (nivel ambiental) y dosis más altas. Evaluación de cartílago y morfología craneofacial.	Malformaciones craneofaciales y mandibulares; alteraciones en cartílago; crecimiento afectado. La exposición al EE2 en etapas tempranas del desarrollo (5 dpf) alteró la formación de la mandíbula. La exposición incluso a niveles bajos de EE2, relevantes para el medio ambiente, durante las primeras etapas del desarrollo tuvo un impacto significativo en el desarrollo craneofacial	El EE2 compromete el desarrollo temprano, afectando estructuras esenciales para alimentación y supervivencia.

Tabla 7. Efectos ecotoxicológicos de estrógenos en especies de lobina (Micropterus sp.)

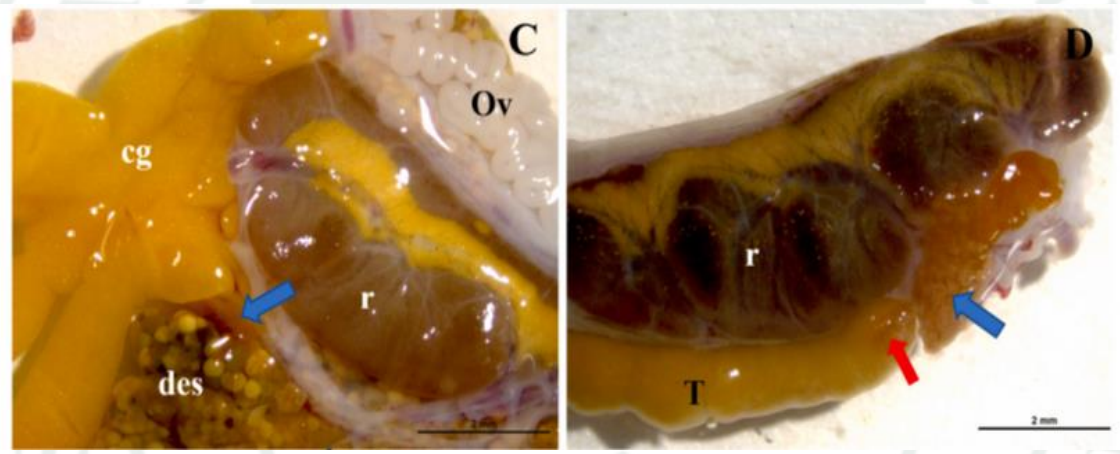
Título Autor (Año)	Principio activo	Especie	Dosis reportadas	Diseño	Principales resultados	Conclusión
Reconocimiento de la estrogenicidad en aguas superficiales y la prevalencia de intersexualidad en la lobina de boca chica (*Micropterus dolomieu*) que habita en Nueva Jersey. *Iwanowicz et al., (2020)(76)	Estradiol (E2)	Lobina de boca chica (*Micropterus dolomieu*) en ríos y embalses de New Jersey	Estrogenicidad en agua (E2 equivalentes, BLYES): LOD 0.23 ng/L; mediana 1.5–1.8 ng/L**;** máx. 6.9 ng/L**;** 64% de sitios ≥1 ng/L (umbral USEPA)**.**	Reconocimiento estatal (101 sitios), bioensayo de estrogenicidad y biomarcadores/ histología en peces de 9 sitios.	El análisis de correlación indicó correlaciones positivas significativas entre el uso del suelo (terreno alterado; urbano + agrícola) y la estrogenicidad en aguas superficiales.	Estrogenicidad ambiental generalizada a niveles asociados a disrupción endocrina; alta prevalencia de intersexo sugiere riesgo de fallas reproductivas y declive poblacional en *M. dolomieu*.
La exposición al 17α-etinilestradiol produce una susceptibilidad diferencial de la lubina negra (*Micropterus salmoides*) a la infección bacteriana *****Leet et al., (77) (2022)	EE2	Lobina negra (*Micropterus salmoides*) en laboratorio	EE2 0.87 ng/L (baja) y 9.08 ng/L (alta) por 4 semanas; desafío con *Edwardsiella piscicida* 4.8×10^4 CFU/pez.	Exposición previa a EE2 → traslado a agua limpia → infección bacteriana; supervivencia, histología hepática, transcriptómica hígado/bazo, biomarcadores estrogénicos.	Los resultados demuestran que la exposición a un modelo de disruptores estrogénicos altera el metabolismo y la función inmunitaria en una especie de pez de importancia ecológica y económica en Norteamérica.	El EE2 a ng/L modula inmunidad y metabolismo; aunque puede aumentar supervivencia en un reto agudo específico, confirma inmuno/endocrino-modulación a niveles ambientales, con implicaciones para salud poblacional bajo presiones múltiples.

Tabla 8. Efectos del 17α-etinilestradiol (EE2) en medaka marino (Oryzias melastigma)

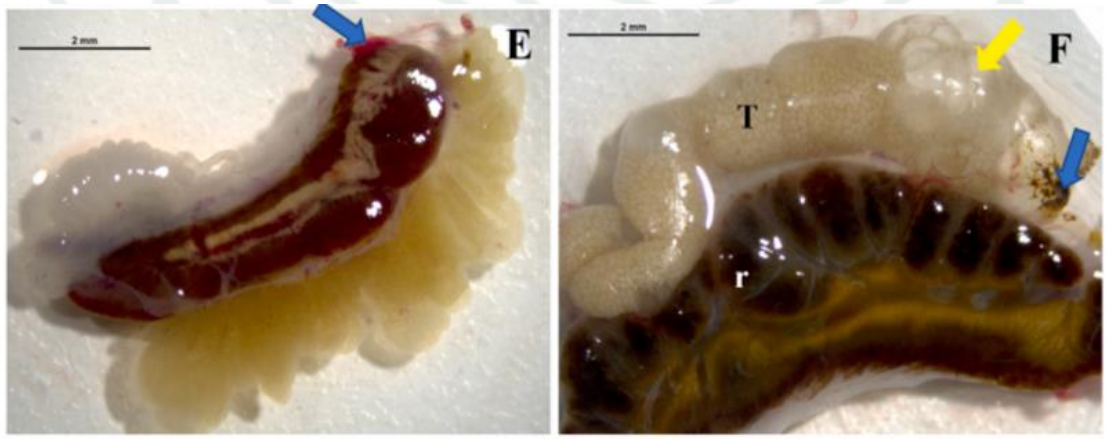
Título Autor (Año)	Diseño y ventana de exposición	Dosis / concentración medida	Efectos principales	Conclusión
Impactos multigeneracionales de EE2 en la aptitud reproductiva y la competencia inmunológica de los medaka marinos. *Peterson et al.,(78)(2023)	Multigeneracional Exposición parental corta (7 días) vs. larga (21 días) y esquema combinado parental + embrionario; seguimiento F1–F4 (sin exposición directa en F2–F4).	33 ng/L (baja medida) y 113 ng/L (alta medida).	Efectos transgeneracionales sobre la reproducción (↓ fecundidad, ↓ fertilización, ↓ eclosión) dependientes de concentración y duración; feminización en F1 con 113 ng/L seguida de masculinización en F2–F3; F4 hembras sensibles ya a 33 ng/L tras exposición parental prolongada; sin evidencias concluyentes de inmunotoxicidad transgeneracional.	El EE2 deja una huella biológica persistente que erosiona la capacidad reproductiva y distorsiona el fenotipo sexual en múltiples generaciones, demostrando un riesgo de colapso poblacional a largo plazo incluso con exposiciones limitadas en tiempo.
Toxicidad en el desarrollo embrionario del medaka marino (*Oryzias melastigma*) debido a la exposición parental y embrionaria al 17α-etinilestradiol *Qin et al.,(79)(2023)	Adultos expuestos 45 días; huevos/embriones expuestos hasta eclosión; evaluación funcional y transcriptómica.	85–90 ng/L (medida ≈ 90 ± 5 ng/L).	Retraso del desarrollo (↓ frecuencia cardiaca embrionaria; retraso de pigmentación ocular –propuesto como biomarcador sensible–; ↓ tasa de eclosión); ↓ locomoción larval; transcriptoma con vías de receptor de estrógeno/andrógeno y sinapsis (GABA, glutamato, dopamina, etc.), y rutas visuales/neurales alteradas. Los factores clave identificados, como PRKAA2, APOB, EPHB2, OXTR, NR2E3 y POU4F2, podrían servir como biomarcadores para evaluar la toxicidad del desarrollo embrionario inducida por EE2.	La pigmentación ocular es un marcador potencialmente sensible de la toxicidad del desarrollo embrionario inducida por EE2. El EE2 en niveles ambientales compromete el desarrollo embrionario y la función neurosensorial, limitando la supervivencia larval y revelando que la especie enfrenta un riesgo inmediato de reducción en el reclutamiento poblacional.



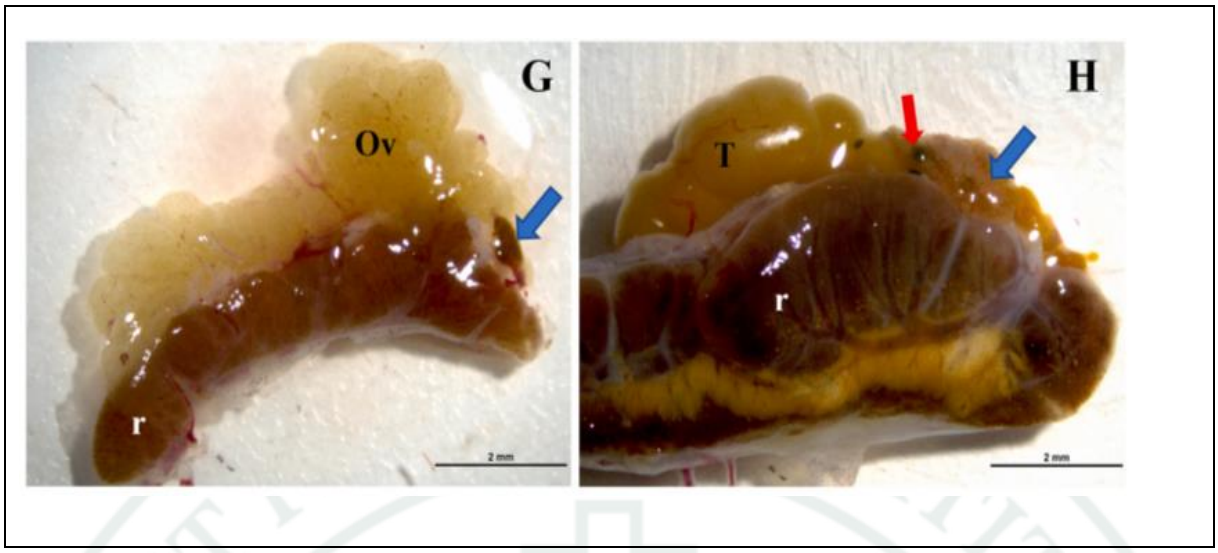
CONTROL



EE2



INFECCION QUITRIDIO



EE2+ INFECCION Q.

Figura 4. Fotografías morfológicas de las gónadas de ejemplares femeninos (A, C, E, G) y masculinos (B, D, F, H) de R. icterica expuestos a un tratamiento control (A, B), expuestos a 17-alfa-etinilestradiol (C, D), infectado por el hongo quitridio (E, F), o expuesto a la combinación de estrógeno y infección quitridio (G, H) (71).

En la Figura 4, "Ov" indica los ovarios, "des" indica los ovocitos en desove, "cg" indica la grasa visceral, "T" indica el testículo, "r" indica el riñón, la flecha azul indica el órgano del postor, las flechas rojas indican oogonias que migran desde el Órgano del postor a los testículos; La flecha amarilla indica ampollas degenerativas (parte del proceso de atrofia). Además, el análisis morfológico también evidenció los primeros signos del proceso de feminización, con la migración visual de oogonias desde el órgano de Bidder al tejido testicular de machos expuestos a los grupos EE (Fig. 4D) y EE + Bd (Fig. 4H) (71). El órgano de Bidder ha sido descrito para muchas especies de la familia *Bufonidae* como un ovario rudimentario que contiene folículos previtelogénicos femeninos (71). Así, la migración de oogonias al tejido testicular de los sapos Cururu en respuesta al estrógeno constituye los primeros signos de reversión sexual, lo que corrobora el potencial de este tóxico para actuar como disruptor endocrino para anfibios.

6.2.3.Repercusiones ambientales de los progestágenos

Tabla 9. Impacto de progestágenos sintéticos en organismos acuáticos

Autor (año)	Organismo	Principio activo	Concentración de principio activo.	Diseño	Efectos	Conclusión
La noretindrona suprime el desarrollo de células germinales a través del receptor de andrógenos, lo que resulta en un sesgo masculino. *Long et al., (2023)(80)	Pez cebra (*Danio rerio*)	Noretindrona (NET) y el antagonista del receptor de andrógenos (AR) flutamida (FLU)	NET (ng/L a centenas; rango experimental), FLU; mezcla NET+FLU	21–49 dpf (ventana de diferenciación sexual); coexposición con flutamida (AR antag.)	Sesgo masculino por NET; FLU → sesgo femenino; NET ↓ genes de células germinales (dnd1, ddx4, dazl, piwil1, nanos1); evidencia de unión a AR como evento iniciador; mezcla NET+FLU antagonista.	NET suprime desarrollo germinal vía AR → sesgo masculino; mecanismo clave para riesgo ecológico por progestinas androgénicas.
Exposición a la píldora anticonceptiva a base de levonorgestrel en los primeros años de vida y sus efectos persistentes en el pez cebra. *Fortuna et al., (81)(2022)	Pez cebra (*Danio rerio*)	Levonorgestrel (LNG)	1.3, 13.3, 133, 1330 ng/L	Exposición embrio-larval (0–5 dpf), seguimiento a adulto	↑ ansiedad (LDT) en larvas que persiste en adultos; patrón ansiolítico en NTT; ↑ mortalidad en todas las concentraciones; ↑ cortisol a 13.3 ng/L; alteración del sex ratio	LNG temprano induce efectos conductuales y de estrés duraderos, mortalidad y sesgo sexual, con riesgo de desequilibrio ecológico
Los estrógenos y progestinas ambientales alteran el desarrollo de los testículos y la bolsa de cría modificando los transcriptomas en el caballito de mar revestido de gestación macho *Hippocampus erectus* *Qin et al.,(82)(2020)	Caballito de mar rayado (*Hippocampus erectus*)	EE2, Progesterona (P4)	EE2: 5–50 ng/L; P4: 10–100 ng/L	60 días, juveniles; ensayos de conducta/gónada/bolsa de cría + transcriptómica	Inhibición del desarrollo de la bolsa de cría; ↓ genes de espermatogénesis; feminización; alteración de ECM y membrana basal.	EE2 y P4 dañan la reproducción masculina (testículo/bolsa de cría) en peces con embarazo masculino, sensibles como bioindicadores.

Norgestrel causa daño a la glándula digestiva en la almeja *Mactra veneriformis*: un estudio histológico, transcriptómico y metabolómico integrado. * Zhao et al., (2023) (83)	bivalvo *(Mactra veneriformis)*	Norgestrel (NGT)	10 ng/L y 1000 ng/L	21 días; histología + multi-ómics (transcriptómica/metabolómica)	Alta bioconcentración (BCF,factor de bioconcentración, 386 en 10 ng/L); lesión histológica en glándula digestiva (edema epitelial, membrana basal difusa); estrés oxidativo; disrupción de detoxificación/metabolismo y hormonas esteroideas.	NGT se bioacumula y daña invertebrados filtradores, alterando función detox y homeostasis, con implicancias en servicios ecosistémicos
La progestina sintética etonogestrel afecta negativamente el comportamiento de apareamiento y la reproducción en los guppies de Endler (*Poecilia wingei*). * Steinbach et al., (2019) (84)	*Poecilia wingei*	Etonogestrel (ENG)	3.2 ng/L (ambiental) y 320 ng/L	34 días; conducta, fertilidad, histología	↓ frecuencia de apareamiento; todas las hembras expuestas: infertilidad; a 320 ng/L masculinización de hembras y ↓ ovocitos	ENG afecta conducta y reproducción incluso a ng/L, con mayor severidad en hembras.
El potencial reproductivo del pez mosquito se reduce por el efecto masculinizante de una progesterona sintética, el gestodeno: evidencia de la morfología, el comportamiento de cortejo, la histología del ovario, las hormonas sexuales y las expresiones genéticas. * Chen et al., (2021) (85)	pez mosquito	gestodeno, (GES)	2.96, 32.9 y 354 ng/L GES	Exposición 40 días, hembras adultas	Masculinización fenotípica de hembras (aleta anal tipo gonopodio), ↓ condición corporal; espermatogonias en ovario; ↓ conductas de cortejo recibidas; ↑ testosterona, ↓ estradiol; ↑ expresión Arα/Arβ	GES reduce el potencial reproductivo por masculinización y cambios hormonales/transcripcionales en niveles ambientales altos

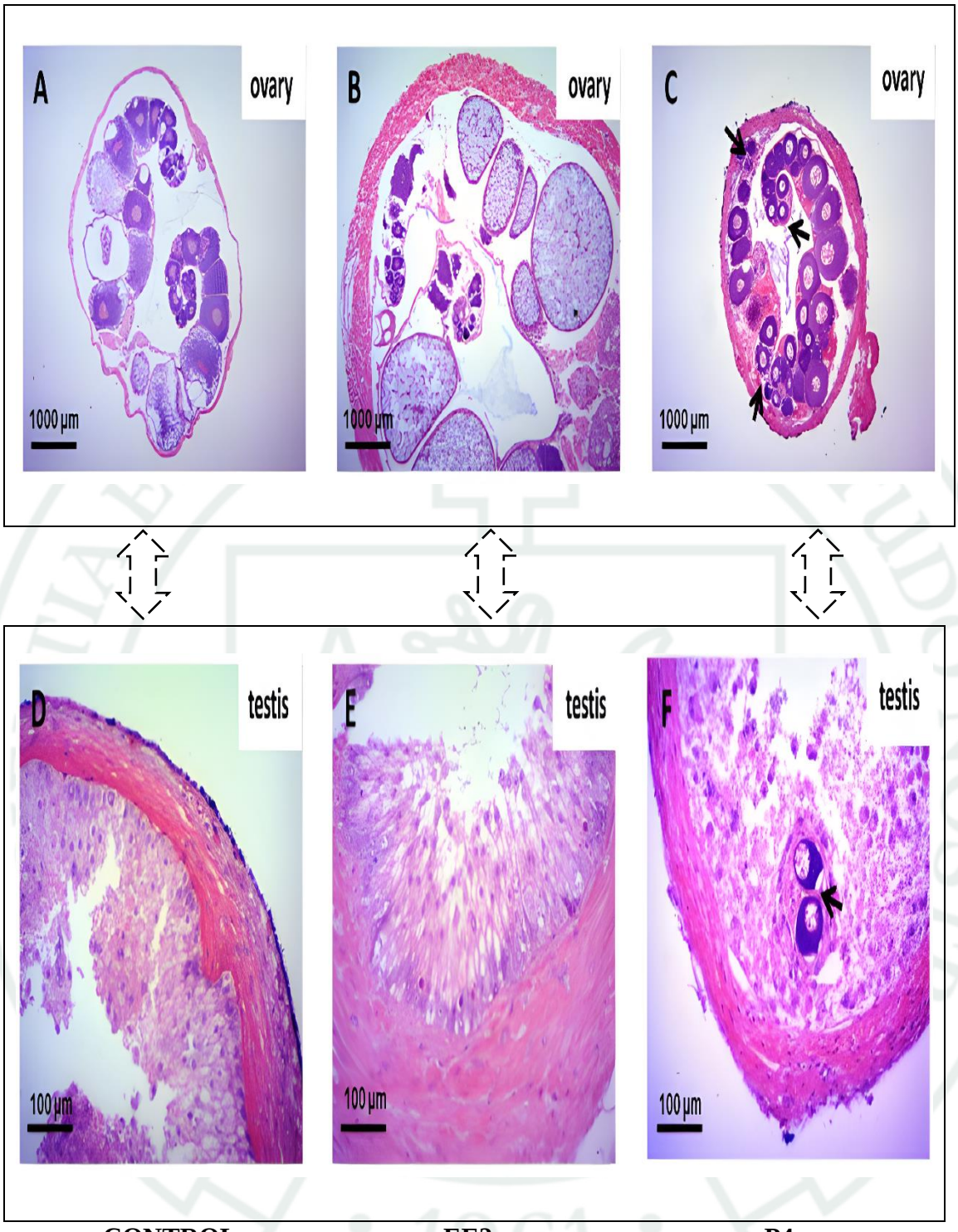


Figura 5. Análisis histológico de ovario y testículo de caballito de mar después de la exposición a 17α-etinilestradiol (EE2) o progesterona (P4). Las flechas en (C) mostraron más de dos crestas germinales encontradas en los ovarios de los caballitos de mar tratados con P4. La flecha en (F) mostró la existencia anormal de folículos en los testículos de los caballitos de mar tratados con P4 (82).

En la Figura 5, los resultados histopatológicos muestran que no se observaron cambios patológicos significativos en los ovarios ni testículos expuestos a EE2 en comparación con los del grupo control. Sin embargo, se observaron más de dos crestas germinales en los ovarios tratados con P4, lo que indica que la exposición a P4 posiblemente causó malformación ovárica. La presencia anormal de folículos indicó que la exposición a P4 indujo la feminización de los testículos. Además, se menciona que en concentraciones ambientalmente relevantes, tanto EE2 como P4 inhibieron significativamente el desarrollo de la bolsa de cría de los machos y afectaron la expresión de genes asociados con la espermatogénesis en los testículos (82).

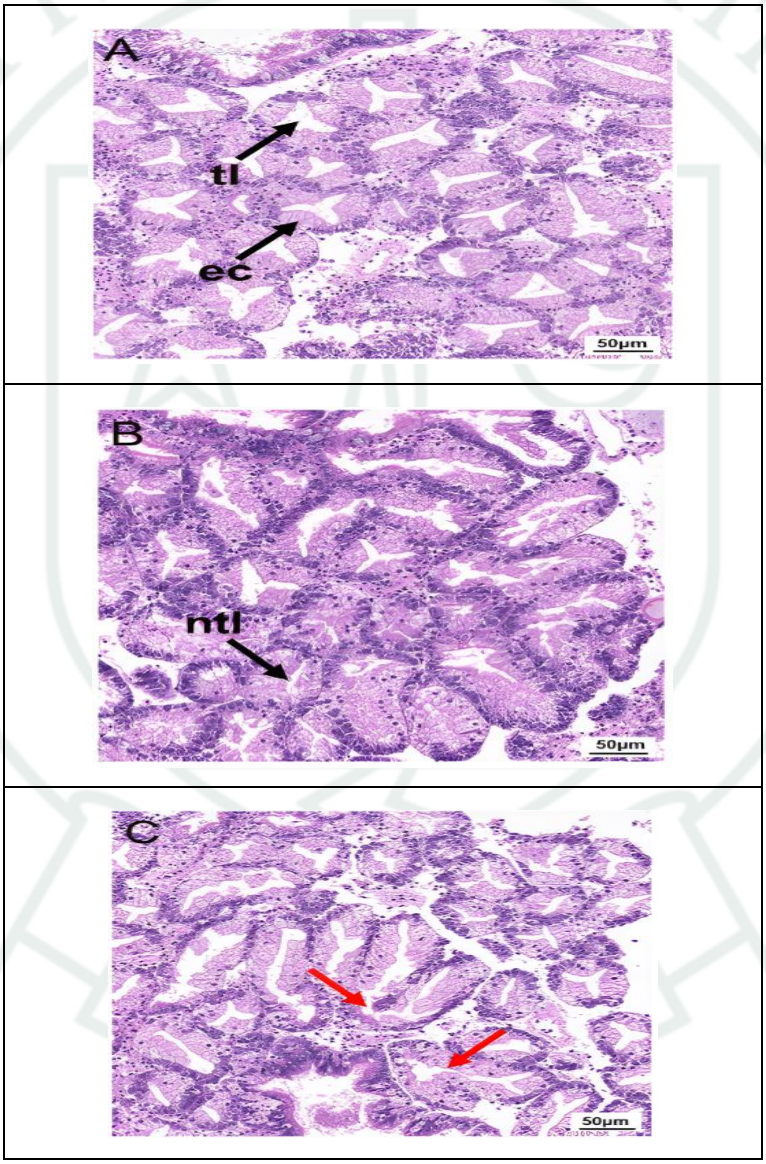
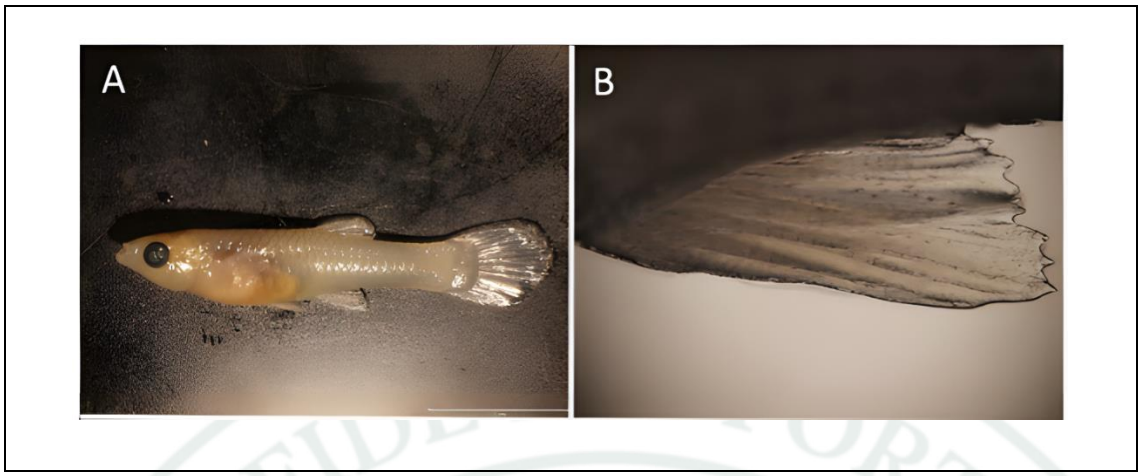
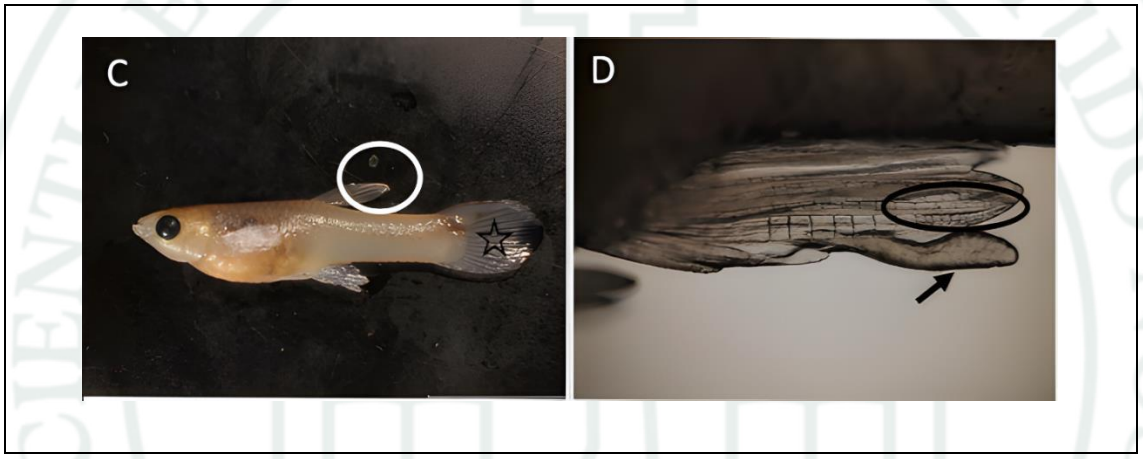


Figura 6. Cambios histológicos en la glándula digestiva de M. veneriformis expuesta a NGT. (A) CC (control); (B) DL (10 ng/l NGT); (C) DH (1000 ng/l NGT) (83).

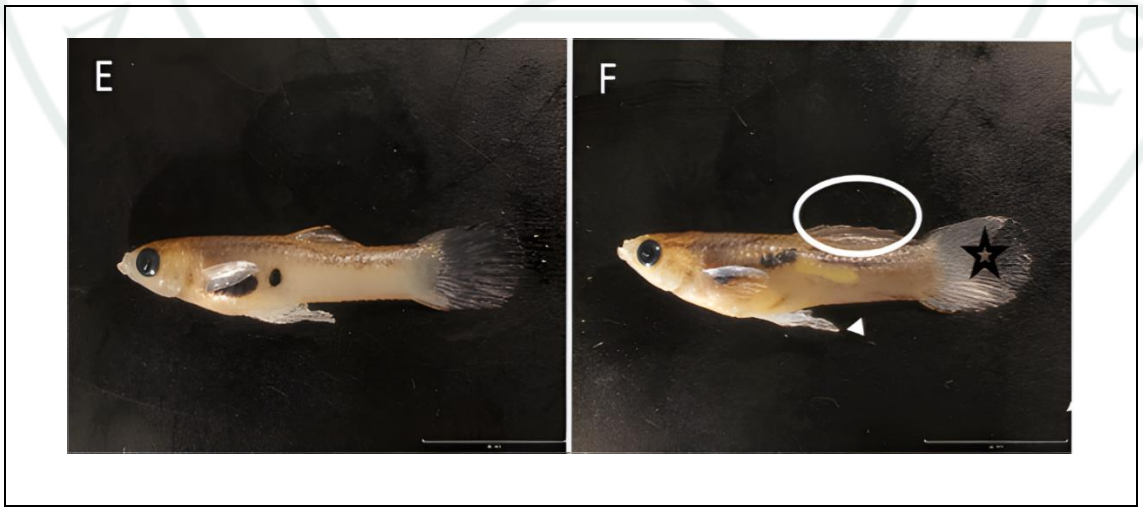
En la Figura 6, con una barra de escala, 50 μm; ec, célula epitelial; TL, luz tubular; ntl, luz tubular estrechada; Flecha roja, el límite poco claro de los túbulos de las glándulas digestivas Las observaciones microscópicas mostraron que las glándulas digestivas del grupo control presentaban una estructura típica de esta especie. El túbulo de la glándula digestiva consiste en un epitelio regular rodeado por una lámina basal evidente y muestra un lumen bien definido en forma de Y (Fig. 6A). El tratamiento con NGT provocó hinchazón de las células epiteliales y estrechamiento de los lúmenes tubulares en DL (Fig. 6B). La lámina basal estaba dañada y los límites de los túbulos de la glándula digestiva estaban borrosos en DH (Fig. 6C) (83).Se menciona que las glándulas digestivas de los bivalvos desempeñan un papel vital en la digestión, la desintoxicación y el metabolismo, por lo que son susceptibles a los contaminantes. Muchos contaminantes, como metales pesados, microplásticos y contaminantes orgánicos, causaron lesiones histológicas significativas en las glándulas digestivas de los bivalvos (83). El análisis histológico de las glándulas digestivas de bivalvos expuestos a progestinas se ha reportado solo en raras ocasiones. En este estudio, se detectó hinchazón de las células epiteliales, estrechamiento de los lúmenes tubulares y desdibujamiento de los límites de los túbulos de la glándula digestiva en las almejas expuestas a NGT, lo que sugiere una inflamación resultante de la glándula digestiva. Se detectó una inflamación similar en el hígado del pez cebra expuesto a 500 ng/L de noretindrona durante 72 días (83). La inflamación probablemente estuvo asociada con un mayor estrés oxidativo y una defensa antioxidante debilitada.



HEMBRA CONTROL **ALETA ANAL**



ENG



MACHO CONTROL **ENG**

Figura 7. Cambios morfológicos en las aletas y el gonopodio de guppies de Endler expuestos a etonogestrel (84).

En la Figura 7, se muestra (A) Cuerpo completo de una hembra control (SC) no expuesta; la aleta anal se muestra en detalle en la imagen (B). (C) Cuerpo completo de una hembra expuesta a 320 ngL−1 de etonogestrel durante 34 días; el círculo blanco y la estrella indican aletas dorsal y caudal más largas, respectivamente. (D) Detalle de la aleta anal de una hembra expuesta a etonogestrel (de C); la flecha y el círculo muestran el palpo y los ganchos, respectivamente. (E) Cuerpo completo de un macho control (SC) no expuesto.(F) Cuerpo completo de un macho expuesto a 320 ngL−1 de etonogestrel durante 34 días; el círculo y la estrella muestran aletas dorsal y caudal más largas, respectivamente. La punta de flecha indica un gonopodio con una forma alterada (84).

Se deduce que hembras expuestas a 320 ngL−1 de etonogestrel, la longitud relativa de la aleta caudal (CFL/BL), la anchura absoluta y relativa del tercer y cuarto radio, la longitud del cuarto y sexto radio de la aleta anal, la longitud absoluta del último radio de la aleta dorsal (DFLlast) y la longitud relativa de la aleta dorsal (DFL1st/BL) aumentaron significativamente en comparación con los controles (84).

Todos estos parámetros son similares a los medidos en los machos de control (control y control con solvente) e indican masculinización de las hembras expuestas al nivel más alto de etonogestrel analizado (Fig. 7). Noventa días después de la exposición, la longitud de la aleta caudal y los radios de la aleta anal permanecieron alterados (84).

Sin dejar de mencionar que una concentración de etonogestrel tan baja como 3,2 ngL−1 redujo la actividad de apareamiento en los machos sin afectar su éxito reproductivo, pero provocó un fracaso total de la reproducción en las hembras. Esto demuestra que la exposición al etonogestrel tuvo consecuencias más graves para las hembras. Además, el alto nivel de etonogestrel (320 ngL−1) provocó una marcada masculinización en las hembras. Estos hallazgos refuerzan la preocupación actual sobre los posibles efectos perjudiciales de las progestinas sintéticas en las poblaciones de peces al llegar a los ambientes acuáticos (84).

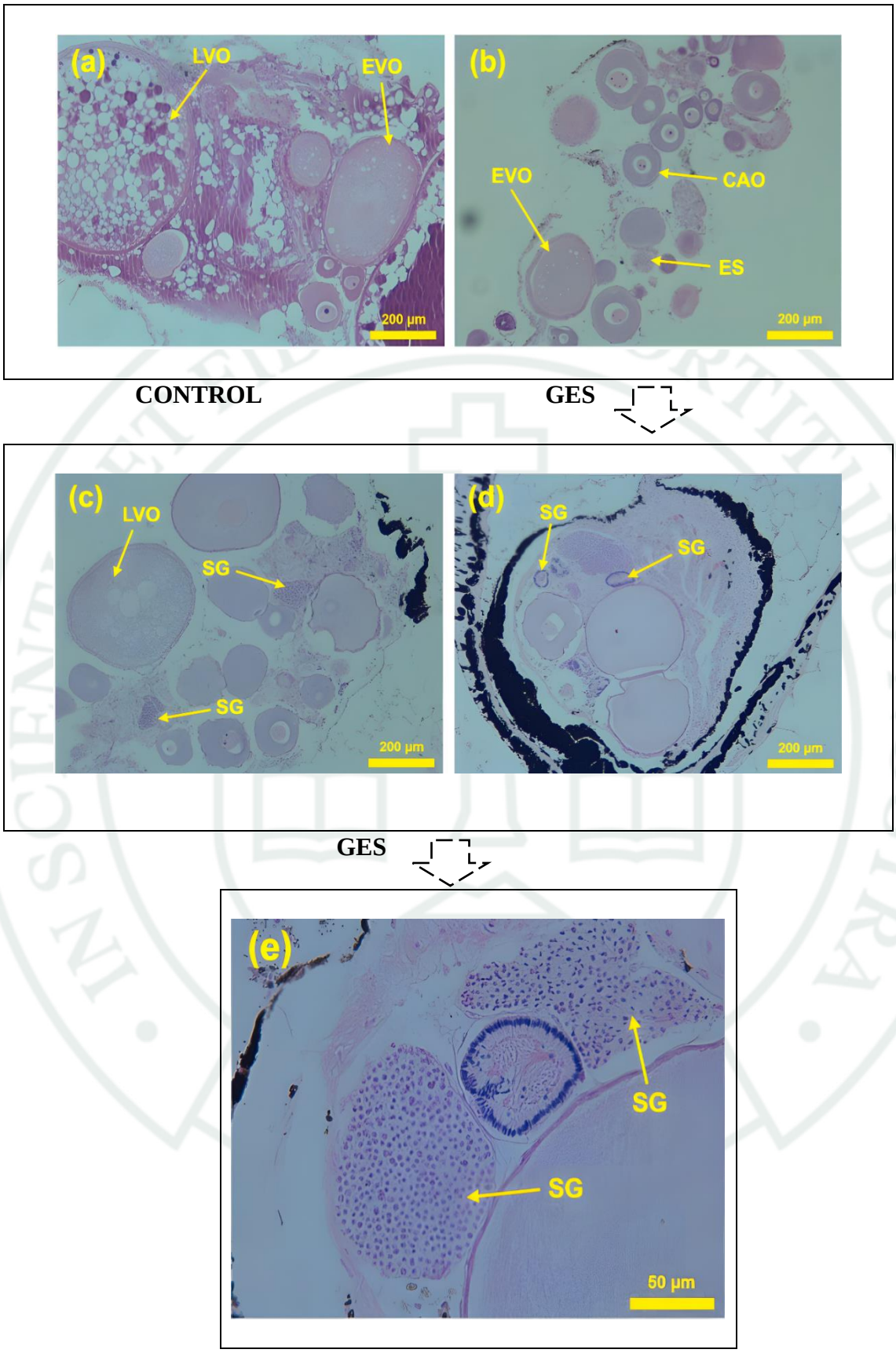


Figura 8. Micrografías representativas del ovario del pez mosquito después de la exposición de 40 días a Gestodeno (85).

En la Figura 8, se observa en diferentes tratamientos con Gestodene: (a) control, (b) 32,9 ng L-1, (c, d y e) 354 ng L-1. LVO: ovocito vitelogénico medio tardío, EVO: ovocito vitelogénico temprano CAO: ovocito alveolar cortical, POF: folículo posovulatorio, SG: espermatogonias, ES: espermatocitos tempranos. Además, se observaron espermatogonias y espermatocitos tempranos cuando los peces hembra fueron expuestos a GES a 32,9 ng L−1 (Fig. 8c - b). Esta observación fue más prominente cuando se expusieron a GES a 354 ng L−1, donde el 8,9 % de los peces hembra desarrollaron espermatogonias en sus ovarios (Fig. 8d) (85).

CAPÍTULO V

7. DISCUSIÓN

Diversos estudios han reportado la presencia de etinilestradiol (EE2) en cuerpos de agua superficial y efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) en concentraciones que exceden los límites sugeridos por organizaciones internacionales (67). En la actualidad, no hay límites normativos de vertido generalmente aceptados para los DE que ayuden a evitar sus potenciales efectos adversos. Adicionalmente, se ha reportado que los métodos tradicionales de tratamiento no han conseguido eliminar los contaminantes persistentes de DE, lo que ha motivado a los científicos a crear técnicas de tratamiento alternativas (86). Asimismo, la Unión Europea (87) viene trabajando límites para contaminantes emergentes en aguas superficiales dentro de su Directiva Marco del Agua, mientras que la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. (EPA) ha considerado un umbral de preocupación de aproximadamente 0,1 ng/L (88). Sin embargo, investigaciones recientes muestran que estas concentraciones pueden ser ampliamente superadas: en PTAR Turkia se encontraron concentraciones de 1,2 ng/L de E1, E2, EE2(89); en aguas superficiales se encontraron 1,40–5,74 E1, E2, E3, EE2(90). Estas concentraciones podrian ser suficientes para causar efectos adversos en organismos acuáticos, como la feminización de peces y alteraciones endocrinas a partir de niveles tan bajos como 1–10 ng/L (74).

La variabilidad geográfica en las concentraciones de estrógenos y progestágenos está fuertemente influenciada por las actividades humanas, la densidad poblacional, el grado de industrialización y la eficiencia de los sistemas de tratamiento de aguas residuales. En regiones altamente urbanizadas de Europa y Norteamérica, donde existe una mayor cobertura de PTAR con tecnologías avanzadas, las concentraciones tienden a ser más bajas, aunque no despreciables (86). Por el contrario, en países en desarrollo de América Latina, Asia y África, donde el tratamiento de aguas es limitado o inexistente, se han detectado concentraciones significativamente más elevadas. Además, el uso intensivo de anticonceptivos hormonales, la falta de regulación ambiental estricta, y la descarga directa de aguas negras agravan la situación en estas zonas. Estas diferencias reflejan la necesidad urgente de adoptar políticas públicas y tecnologías adecuadas para mitigar la liberación de contaminantes hormonales al medio acuático. Por ello, los límites de detección (LD) de DE son fundamentales para evaluar su presencia en matrices ambientales y biológicas, dada su capacidad de afectar la salud humana incluso a concentraciones extremadamente bajas (91).

Entre las técnicas más sensibles se encuentra la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas con ionización química negativa de alta resolución (HRGC-NCI-MS), que ha logrado límites de detección de 0,02 ng/L para el BPA, 0,05 ng/L para nonilfenol (NP) y 0,1 ng/L para estradiol (E2). Por otro lado, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) también ofrece alta sensibilidad, con LD de 5,7 ng/L para BPA, 2,7 ng/L para NP y 3,3 ng/L para E2(91).

En matrices más complejas, como muestras de bilis de peces, se han desarrollado metodologías específicas que combinan extracción en fase sólida y cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS), logrando LD que varían entre 0,04 y 459 ng/mL, dependiendo del compuesto analizado(92).

De acuerdo con los estudios recabados, se han documentado la presencia significativa de compuestos estrogénicos como el EE2 en ambientes acuáticos, destacando su persistencia y potencial de disrupción ecológica. Las concentraciones encontradas frecuentemente exceden los valores recomendados por organismos ambientales internacionales tales como la Unión Europea establecen un umbral de 0,035 ng/L para EE2 en aguas superficiales, mientras que la EPA de EE. UU. sugiere valores de referencia similares. Sin embargo, Tong et al.,en el año 2024(67) , al evaluar plantas de tratamiento de aguas residuales en Shanghái, encontraron concentraciones de EE2 que alcanzaban hasta 8,92 ng/L en efluentes, superando ampliamente los niveles seguros, lo que representa un riesgo ecotoxicológico considerable para organismos acuáticos. Asimismo, el estudio de Adjei et al., en el año 2022(68) refuerza esta preocupación, al reportar concentraciones de EE2 de hasta 6,3 ng/L en cuerpos de agua de Ghana, junto con otros esteroides y compuestos farmacéuticos. Estas cifras evidencian una carga contaminante relacionada con una gestión ineficiente de residuos y aguas residuales. Las concentraciones más altas se observaron en áreas con alta densidad poblacional y bajo nivel de tratamiento de aguas, confirmando que factores como la urbanización rápida, la deficiente infraestructura de saneamiento y el uso inadecuado de medicamentos son determinantes claves en la acumulación de xenoestrógenos.

A nivel comparativo, mientras que países como China y Ghana registran niveles elevados de EE2 y otros disruptores endócrinos, en regiones con mayor control regulatorio y tecnologías avanzadas de tratamiento, como ciertos países europeos, las concentraciones tienden a ser más bajas. No obstante, incluso en estos casos, el EE2 puede detectarse en niveles nanométricos persistentes. Esto subraya que la eliminación

completa de estos compuestos en plantas de tratamiento convencionales sigue siendo un desafío global.

Por otro lado, se han documentado que la presencia de anticonceptivos hormonales como el 17α-etinilestradiol (EE2) en el ambiente acuático no solo afecta a nivel individual, sino que tiene implicaciones directas en la dinámica poblacional y, en consecuencia, en la estabilidad de los ecosistemas. En el caso de Salla *et al.*,en el año 2024(71) menciona que los anfibios sapo cururú, (*Rhinella icterica*), la exposición a EE2 aumentó la vulnerabilidad frente al hongo quítrido *Batrachochytrium dendrobatidis* al inducir inmunosupresión y atrofia gonadal. Este doble impacto debilita las defensas individuales y compromete la reproducción, factores que, sumados, pueden traducirse en declives poblacionales acelerados. Dado que los anfibios cumplen un rol central en los ecosistemas como controladores de insectos y presa clave para aves, peces y reptiles, su reducción afecta las cadenas tróficas y promueve desequilibrios ecológicos. La pérdida de estos organismos bioindicadores es además una señal de deterioro de la calidad ambiental.

Por otro lado, Evensen *et al.,en el año 2024*(70) trabajó con los bivalvos mejillones azules, (*Mytilus edulis*), el EE2 y el ketoconazol los cuales provocaron reversión sexual, inhibición del desarrollo gonadal y alteraciones en la expresión génica ligada a la diferenciación sexual. Estos efectos conducen a sesgos en las proporciones sexuales y a una reducción en la capacidad reproductiva de las poblaciones. Dado que los bivalvos son filtradores que contribuyen a la calidad del agua y al ciclado de nutrientes, su declive afecta directamente los procesos de purificación natural de ecosistemas costeros, reduciendo su resiliencia frente a otros contaminantes y al cambio climático.

Asimismo, el EE2 fue evaluado en el pez cebra (*Danio rerio*) a dosis relevantes ambientalmente, que oscilan entre 0.3 y 10 ng/L, en estudio como el de Stewart *et al.*, (75) quienes reportaron malformaciones craneofaciales y alteraciones en el desarrollo de cartílago a 10 ng/L, lo que evidencia que incluso concentraciones bajas pueden comprometer estructuras críticas para la alimentación y supervivencia. De forma complementaria, Baekelandt *et al.*, (b) en el año 2024(73) demostraron que a partir de 0.3 ng/L ya se registran cambios en la expresión proteica, y que a 30 ng/L ocurre hipoactividad larval, mientras que dosis de 1 a 2 mg/L provocan mortalidad y malformaciones severas.

Los efectos del EE2 no se limitan al nivel morfológico, es así como Fenske *et al.,en el año 2020*(74) mostraron que la exposición crónica (15 días) a concentraciones de 0.5 a 75 ng/L genera alteraciones conductuales, como disminución de la respuesta al estrés, aumento de agresividad y reducción de la cohesión social. Estos cambios comprometen tanto la capacidad reproductiva como los mecanismos de defensa frente a depredadores, lo que en un ecosistema natural puede traducirse en desequilibrios poblacionales. Además, el carácter persistente del EE2 y su afinidad por receptores estrogénicos refuerzan su potencial disruptor endocrino a largo plazo. En contraste, el estetrol (E4) presenta un perfil ambiental considerablemente más seguro, Baekelandt et al. (b)en el año 2024(73) en exposiciones de hasta 710 ng/L (≈200× PEC), no encontraron efectos significativos sobre la conducta, aunque sí se identificaron cambios proteómicos relacionados con la fosforilación oxidativa. Asimismo, en un estudio multigeneracional, Baekelandt *et al.,* (a) en el año 2024(72) observaron que el uso de E4 combinado con drospirenona (DRSP) tuvo efectos mínimos en fecundidad, histología gonadal y niveles de vitelogenina, incluso a concentraciones de 0.32–3.2 µg/L, que representan entre 10 y 100 veces los niveles ambientales. Esto contrasta marcadamente con la combinación EE2/DRSP, que causó disminución de fecundidad, intersexualidad y sesgos en la proporción de sexos, confirmando su mayor impacto negativo sobre la reproducción.

Estos hallazgos consolidan al EE2 como un contaminante de alta relevancia ecotoxicológica. Por otro lado, el E4 y sus combinaciones con DRSP parecen constituir alternativas con menor riesgo ambiental, aunque se requieren estudios a mayor plazo y en escenarios de exposición mixta para confirmar esta seguridad.

Por otro lado, se analizaron otros estudios que abordan, tanto la estrogenicidad total del agua que se traducen en impactos biológicos con consecuencias ecológicas significativas, y trabajo de campo que revela la magnitud del problema en poblaciones silvestres, profundizando en los mecanismos de inmunomodulación y disrupción metabólica. En el ámbito de campo, la investigación en New Jersey de Iwanowicz *et al.,en el año2020*(76) mostró que la estrogenicidad ambiental (mediana ~1.5–1.8 ng/L equivalentes de estradiol, con máximos de 6.9 ng/L) superó el umbral de efecto (≥1 ng/L) en el 64% de los sitios evaluados. La prevalencia de intersexo en machos de *Micropterus dolomieu* alcanzó un 93.8% (70.6–100% por sitio), acompañada de niveles detectables de vitelogenina, un marcador clásico de exposición a estrógenos. Estos hallazgos reflejan una disrupción endocrina generalizada que compromete directamente

la función reproductiva, la viabilidad de los gametos y el reclutamiento poblacional, alterando la proporción de sexos y mecanismos que impulsan el declive poblacional y, por extensión, desequilibrios tróficos. La correlación positiva entre la estrogenicidad y el uso de suelos alterados (urbano y agrícola) confirma la contribución antropogénica de aguas residuales y escorrentías. Aunque el diseño observacional limita la atribución causal a compuestos específicos, la consistencia de los resultados constituye una señal clara para la gestión ambiental.

Por su parte, Leet *et al.*, en el año 2022(77) demostraron que la exposición de *Micropterus salmoides* a EE2 en concentraciones de 0.87–9.08 ng/L durante cuatro semanas indujo un estado estrogénico caracterizado por el aumento de vitelogenina, incremento del índice hepatosomático y reducción de glucógeno hepático. Además, se identificó una reprogramación transcriptómica en vías relacionadas con el complemento e infraestructura ribosomal, confirmando la disrupción endocrino-metabólica a niveles ambientalmente relevantes. Un resultado inesperado fue la mayor supervivencia de los peces expuestos a 9.08 ng/L tras un desafío con *Edwardsiella piscicida*. Sin embargo, este hallazgo no debe interpretarse como un beneficio ecológico, pues representa una modulación inmunometabólica puntual. En condiciones naturales, donde coinciden contaminantes múltiples, patógenos diversos y estrés crónico, la inmunomodulación por EE2 podría aumentar la vulnerabilidad a enfermedades, alterar interacciones presa-depredador y modificar conductas como la territorialidad, escalando hacia la inestabilidad trófica.

En otro aspecto, se ha analizado una imagen convergente y complementaria del riesgo ecológico asociado al EE2 en el medio acuático. Por un lado, Peterson *et al.*, en el año 2023(78) muestran que el EE2 puede dejar una huella transgeneracional sobre la aptitud reproductiva que persiste hasta F4 sin exposición continua como descensos en fecundidad, fertilización y eclosión que dependen de dosis (33 vs. 113 ng/L) y duración de la exposición parental, además de desórdenes del fenotipo sexual (feminización en F1 con 113 ng/L y masculinización en F2–F3) que evidencian reprogramaciones de desarrollo con sesgo sexual específico. La ausencia de efectos inmunes transgeneracionales concluyentes no mitiga la gravedad del hallazgo principal como un descenso sostenido del rendimiento reproductivo que, a escala poblacional, implica menor reemplazo generacional y, por ende, tendencia al declive incluso si la fuente de EE2 disminuye en el tiempo. Por otro lado, Qin *et al.*, en el año 2023(79) precisan

ventanas de sensibilidad embrionaria y aportan mecanismos a 90 ng/L donde el EE2 relentiza el desarrollo, es decir baja latido cardiaco, retrasa la pigmentación ocular (biomarcador práctico y sensible), reduce la eclosión e impaira la locomoción larval; además, reconfigura programas transcriptómicos bajo control del receptor de estrógeno y de circuitos sinápticos (GABAérgicos, glutamatérgicos, dopaminérgicos), y rutas visuales. Estos cambios neurosensoriales son coherentes con la menor capacidad de alimentación-huida en larvas y anticipan menor supervivencia a etapas críticas. El uso de medidas directas de concentración (≈ 90 ± 5 ng/L) y endpoints funcionales refuerza la validez ecológica del estudio. Sin embargo; un solo nivel de concentración, y la extrapolación a escenarios mixtos (mezclas de EDC y otros estresores) y de largo plazo requiere precaución.

Desde la ecología de poblaciones, la combinación de fallas reproductivas heredables(78) con déficits de desempeño temprano(79) constituye un doble candado que acelera el declive, es decir, menos crías viables por pareja y sesgos de sexo que distorsionan la estructura demográfica; menor performance larval (cardíaca/visual/locomotora) que reduce el reclutamiento. A nivel comunitario y ecosistémico, medakas y pequeños peces costeros son presas clave; su merma altera la oferta trófica y reconfigura redes alimentarias, con potencial aumento de invertebrados planctívoros o cambios en depredadores meso-tope, produciendo desequilibrios en cascada. Así, la presencia crónica de estrógenos sintéticos en el agua con el EE2 como protagonista se vincula de manera directa con efectos ecológicos como el declive de especies sensibles y pérdida de estabilidad trófica (desacoples fenológicos, variaciones bruscas en abundancias), aun cuando las concentraciones se sitúen en el rango ng/L–decenas de ng/L .

En términos de gestión y evaluación de riesgo, ambos estudios sugieren ampliar el foco clásico (VTG/intersexo, fertilidad) hacia endpoints de desarrollo neuro-sensorial y seguimientos multigeneracionales, dado que los costes biológicos pueden emerger tarde y sin exposición continua. Asimismo, la propuesta de pigmentación ocular como biomarcador temprano (79) y la cuantificación de competencia reproductiva por sexo/generación (78) son herramientas valiosas para monitoreos regulatorios y para evaluar eficacia de medidas de reducción de cargas hormonales en efluentes.

Por otra parte, el análisis de progesterona fue realizado a partir de seis estudios que delinean un patrón consistente como progestágenos sintéticos (GES, LNG, NET, ENG,

NGT) y en un caso excepcional un estudio combina con un estrógeno EE2, todos están vinculados al uso anticonceptivo humano, que generan disrupción endocrina y efectos de aptitud a concentraciones que oscilan de ng/L a decenas–centenas de ng/L. En peces ovíparos y vivíparos, los progestágenos con actividad androgénica emergen como impulsores de masculinización (GES en *Gambusia*, ENG en guppy, NET en pez cebra), acompañada de inhibición de cortejo, infertilidad o sesgo masculino vía reprogramación de células germinales y unión al receptor androgénico (AR). Estos efectos reducen directamente la producción de descendencia y alteran la estructura sexual de las poblaciones, comprometiendo el reclutamiento y acelerando el declive bajo exposición crónica.

En paralelo, Fortuna *et al.,* en el año 2022(81) reportó que las exposiciones tempranas a LNG en pez cebra provocan aumentos de mortalidad, alteración persistente del comportamiento (ansiedad/actividad), elevación de cortisol y sesgo sexual; es decir, impactos que trascienden el eje gonadal para incluir neuroconducta y fisiología del estrés. Tales cambios, aunque a menudo subletales, son ecológicamente significativos porque afectan la búsqueda de alimento, la evasión de depredadores y la interacción social, rasgos que gobiernan la supervivencia y el éxito reproductivo en ambientes naturales complejos.

Asimismo, Qin *et al.,en el año 2020*(82) manifestó que en el caso del caballito de mar evidencia que los EDC no sólo comprometen gónadas, sino estrategias reproductivas especializadas, EE2 y P4 inhiben el desarrollo de la bolsa de cría y deprimen la espermatogénesis en *Hippocampus erectus*, con feminización y alteración de vías de matriz extracelular. En especies de alto valor ecológico (y baja fecundidad), esta combinación amenaza la capacidad de parentalidad y la tasa de reclutamiento, multiplicando el riesgo de declive local. De la misma manera, Zhao *et al.,* en el año 2023(83) abarca la dimensión trófica donde los bivalvos filtradores como *Mactra veneriformis* muestran bioacumulación eficiente de norgestrel y lesión tisular con estrés oxidativo y disrupción metabólica. La merma funcional de filtradores tiende a deteriorar la calidad del agua y alterar ciclos de nutrientes, reduciendo la resiliencia de ecosistemas costeros y estuarinos, lo que a su vez retroalimenta la sensibilidad de peces y otros niveles tróficos a mezclas de contaminantes. Así, los invertebrados no son meros receptores, son mantenedores de servicios ecosistémicos cuya afectación induce desequilibrios de mayor escala.

Desde una perspectiva de mecanismos y valor regulatorio, los trabajos aportan endpoints robustos como biomarcadores moleculares (genes germinales, receptores nucleares; unión AR para NET); biomarcadores funcionales (cortejo, ansiedad/locomoción, fertilidad, eclosión); y lesiones histológicas (gónada, bolsa de cría, glándula digestiva). La coherencia entre la parte molecular-organismo-población proporciona peso de evidencia; sin embargo, la exposición mono-compuesto, cuando el ambiente presenta mezclas, ventanas o duraciones acotadas, y una sola especie por estudio; aun así, las coincidencias de efecto entre taxones (poecílidos, ciprínidos, syngnátidos, bivalvos) incrementan la confianza de que los anticonceptivos hormonales (y congéneres) son presiones crónicas capaces de desestabilizar comunidades acuáticas (80,82).

En suma, la presencia crónica de EE2 y progestinas en aguas superficiales, derivada del uso médico y la remoción incompleta en PTAR se vincula con el declive de especies por fallas reproductivas (infertilidad, sesgo sexual, caída del cortejo) y déficits de desarrollo (eclosión, locomoción); desbalance trófico por afectación de presas base (poecílidos, alevinos) y filtradores (bivalvos); y pérdida de servicios ecosistémicos (claridad del agua, regulación de presas), amplificando la inestabilidad frente a otros estresores (calor, hipoxia, patógenos). Las evidencias invitan a revisar estándares de riesgo para incluir endpoints neuroconductuales y multigeneracionales, y a reducir cargas de EDC en efluentes. Los hallazgos resaltan la urgencia de monitorear y controlar estos compuestos en cuerpos de agua, especialmente considerando su efecto acumulativo y la posibilidad de efectos sinérgicos entre diferentes hormonas.

De manera general, los DE también tienen la capacidad de alterar la producción y el catabolismo de las hormonas naturales, incrementando o reduciendo sus niveles, como los fitoestrógenos (flavonas, isoflavonas, cumestanos, lignanos) y micoestrógenos (zeranol), que promueven la formación de glándulas mamarias en los machos(56). Por otro lado, la desregulación de los andrógenos en las mujeres resulta en ovario poliquístico, que se asocia con infertilidad, obesidad, resistencia a la insulina y otros trastornos. La exposición a andrógenos y fármacos con actividad androgénica en el útero conduce al pseudohermafrodismo en mujeres y animales (62,93).

En relación con las limitaciones de los estudios que deben considerarse al interpretar los resultados, existen limitaciones metodológicas y de diseño experimental, la cual una limitación común de los estudios es el uso de condiciones controladas en laboratorio,

donde las exposiciones se realizan en sistemas cerrados y con concentraciones definidas de 17α-etinilestradiol (EE2), estetrol (E4) u otros progestágenos. Si bien esto permite aislar los efectos fisiológicos, conductuales y moleculares, no refleja la complejidad de los ecosistemas naturales, donde los organismos están expuestos a mezclas de contaminantes, variaciones de pH, temperatura, oxigenación y presencia de patógenos. En consecuencia, los resultados no siempre pueden extrapolarse de manera directa a ambientes acuáticos reales. Además, gran parte de los estudios utilizan especies modelo de laboratorio (como pez cebra y medaka) o especies de interés económico y ecológico limitado, lo que sesga la interpretación hacia organismos fácilmente disponibles, dejando de lado especies nativas o claves en redes tróficas locales. Además, existe un énfasis en marcadores moleculares o reproductivos como vitelogenina, histología gonadal o conducta individual, sin integrar con suficiente frecuencia parámetros poblacionales o ecológicos. También se observa que muchos experimentos se basan en exposiciones individuales a un solo compuesto, lo que ignora los efectos sinérgicos o antagónicos de mezclas de contaminantes típicas de ambientes reales. Estos enfoques reducen la aplicabilidad de los resultados al contexto ambiental.

Además, existen limitaciones en la representatividad ambiental donde varios artículos, las dosis empleadas incluyen valores muy superiores a las concentraciones ambientales medidas en aguas residuales y cuerpos de agua superficiales. Esto facilita observar efectos claros, pero limita la capacidad de evaluar con precisión el riesgo a niveles reales de exposición. En el caso contrario, algunos trabajos usan concentraciones ambientales bajas, pero los endpoints evaluados son reducidos, sin contemplar parámetros multigeneracionales o poblacionales, lo que restringe la comprensión de los efectos a largo plazo.

En cuanto a las limitaciones en el enfoque temporal y multigeneracional, la mayoría de los estudios revisados se concentran en efectos agudos o de corta duración (desde horas hasta pocas semanas, entre 15 y 60 días). Este diseño permite identificar alteraciones inmediatas, pero no captura las consecuencias acumulativas de la exposición crónica ni transgeneracional. Esta limitación resulta particularmente crítica en especies como pez cebra y medaka, en las que se ha demostrado que la exposición al 17α-etinilestradiol (EE2) provoca alteraciones persistentes en la reproducción y el comportamiento que se transmiten a lo largo de varias generaciones. La escasez de evaluaciones prolongadas restringe la capacidad de predecir con precisión los impactos poblacionales y ecológicos

a largo plazo. Solo algunos estudios han explorado los efectos multigeneracionales, evidenciando que compuestos como el EE2 pueden afectar la fecundidad y la diferenciación sexual de la descendencia incluso en ausencia de exposición directa, un aspecto fundamental para valorar de manera realista el riesgo ecológico.

En relación con los sesgos geográficos, la mayoría de los estudios revisados se concentran en regiones de Europa y Norteamérica, con algunos aportes en Asia, pero existe una marcada ausencia de investigaciones en América Latina, África y gran parte de Oceanía, a pesar de que estos territorios enfrentan deficiencias en el tratamiento de aguas residuales y mayores descargas de contaminantes sin depuración completa. Este sesgo geográfico limita la generalización de los resultados, ya que las condiciones ambientales, el consumo de anticonceptivos, la densidad poblacional y las capacidades de infraestructura sanitaria difieren entre países. Así, los riesgos ambientales asociados a estrógenos sintéticos podrían estar subestimados en contextos con mayor vulnerabilidad ambiental. Además, ciertas investigaciones se llevaron a cabo en contextos locales específicos como anfibios en Brasil, caballitos de mar en China y almejas en la costa del mismo país, entre otros, reflejando ecosistemas particulares en términos de biodiversidad, clima y calidad del agua, lo que dificulta extrapolar los hallazgos a otras regiones del mundo.

Dentro de las limitaciones en la diversidad de especies y biomarcadores, los estudios se han concentrado en modelos experimentales estándar como *Danio rerio*, *Oryzias melastigma* y *Mytilus edulis*, o en especies de interés ecológico como *Micropterus*, *Rhinella icterica*, *Hippocampus erectus* y *Mactra veneriformis*, entre otros, ya que aportan evidencia mecanística relevante, pero no garantiza que otras especies de peces, anfibios o invertebrados respondan de manera similar. Sin embargo, existe una gran diversidad de organismos acuáticos con diferentes sensibilidades, ciclos de vida y roles ecológicos que aún no han sido evaluados. Además, varios trabajos se enfocan en pocos biomarcadores (vitelogenina, histología gonadal o conducta), lo que reduce la integración entre niveles de organización biológica (molecular, individual, poblacional y ecosistémico). Cabe resaltar que la mayoría de las investigaciones son recientes, publicadas entre 2019 y 2024, por lo que aún no se cuenta con series temporales prolongadas que permitan evaluar tendencias a largo plazo ni acumulación de efectos en poblaciones silvestres.

8. CONCLUSIÓN

En relación con el objetivo general**,** la revisión sistemática permitió confirmar que los anticonceptivos hormonales orales, particularmente estrógenos y progestágenos sintéticos, constituyen contaminantes emergentes con una amplia distribución global en cuerpos de agua superficiales, subterráneos y marinos. Su persistencia, bioacumulación y capacidad de inducir efectos ecotoxicológicos severos en distintos niveles tróficos evidencian un impacto ambiental significativo que amenaza la estabilidad de los ecosistemas acuáticos y la salud pública.

Respecto al primer objetivo específico, la síntesis de la literatura científica mostró que la presencia de estrógenos (E1, E2, E3 y EE2) y progestágenos como levonorgestrel, etonogestrel o gestodeno se ha reportado en concentraciones ambientales que oscilan desde ng/L hasta µg/L, suficientes para generar efectos endocrinos y reproductivos en peces, moluscos, anfibios y crustáceos. Se constató que estos compuestos no son eficientemente eliminados por las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales, lo que facilita su liberación continua al ambiente.

En cumplimiento del segundo objetivo específico, se evidenció que la capacidad contaminante de estos fármacos radica tanto en su alta potencia biológica como en su resistencia a procesos de degradación. Estudios revisados documentaron bioacumulación en tejidos de peces e invertebrados, así como efectos transgeneracionales en especies modelo como *Oryzias melastigma* y *Danio rerio*. Estas observaciones confirman que, incluso a bajas concentraciones, los anticonceptivos hormonales poseen un riesgo ecológico elevado.

En relación con el tercer objetivo específico, el análisis de los efectos ambientales demostró consecuencias directas sobre la fauna acuática: feminización e intersexualidad en peces y anfibios, alteraciones del desarrollo gonadal en moluscos, cambios conductuales y de inmunidad en especies expuestas, así como daños histológicos en órganos de invertebrados filtradores. Estos hallazgos sustentan la clasificación de los anticonceptivos hormonales como disruptores endocrinos de alta preocupación ambiental.

9. RECOMENDACIONES

Se sugiere ampliar las investigaciones de los anticonceptivos hormonales orales como disruptores endocrinos, en relación a sus metabolitos, ya que el organismo metaboliza solo la mitad de la dosis del anticonceptivo y este compuesto se libera como formas libres activas de conjugados o en su forma original en el ecosistema acuático.

Para el uso adecuado de los anticonceptivos hormonales orales, se propone establecer normas para estos fármacos que no deben ser de venta libre, sino que debe requerirse una receta para su apropiada dispensación; por lo tanto, se requiere de mayor control regulatorio. Esta recomendación minimizaría el consumo indiscriminado y, por lo mismo, las concentraciones en cuerpos de agua.

En cuanto a las plantas de tratamiento en Perú, tienen un funcionamiento con métodos tradicionales; se sugiere incorporar estos microcontaminantes dentro de sus contaminantes químicos, para lo cual estos disruptores endocrinos deben ser considerados dentro de los estándares de calidad ambiental establecidos por el MINAN. Se propone tomar como referencia los límites propuestos por la Unión Europea en agua potable y aguas superficiales.

Las evidencias de los efectos de estos contaminantes emergentes en la fauna acuática, se recomienda considerar y evaluar el ingreso de una disciplina encargada del estudio de esta fase del medicamento, ya que son de un alto riesgo ambiental. Esta encargatura es una oportunidad para desarrollar el campo profesional del químico farmacéutico.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qin X, Lai KP, Wu RSS, Kong RYC. Continuous 17α-ethinylestradiol exposure impairs the sperm quality of marine medaka (Oryzias melastigma). Mar Pollut Bull. octubre de 2022;183:114093. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.114093

2. Almazrouei B, Islayem D, Alskafi F, Catacutan MK, Amna R, Nasrat S, et al. Steroid hormones in wastewater: Sources, treatments, environmental risks, and regulations. Emerging Contaminants. 1 de junio de 2023;9(2):100210. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.emcon.2023.100210

3. Janex-Habibi ML, Huyard A, Esperanza M, Bruchet A. Reduction of endocrine disruptor emissions in the environment: The benefit of wastewater treatment. Water Research. 1 de abril de 2009;43(6):1565-76. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.12.051

4. Bayode AA, Olisah C, Emmanuel SS, Adesina MO, Koko DT. Sequestration of steroidal estrogen in aqueous samples using an adsorption mechanism: a systemic scientometric review. RSC Adv. 26 de julio de 2023;13(33):22675-97.Disponible en: https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2023/ra/d3ra02296j

5. Bilal M, Rizwan K, Adeel M, Barceló D, Awad YA, Iqbal HMN. Robust strategies to eliminate endocrine disruptive estrogens in water resources. Environ Pollut. 1 de agosto de 2022;306:119373. Disponoble en: https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119373

6. Rose E, Paczolt KA, Jones AG. The effects of synthetic estrogen exposure on premating and postmating episodes of selection in sex-role-reversed Gulf pipefish. Evol Appl. diciembre de 2013;6(8):1160-70. Disponible en:

   https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eva.12093

7. Ramírez-Sánchez IM, Martínez-Austria P, Quiroz-Alfaro MA, Bandala ER. Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. Tecnología y ciencias del agua. octubre de 2015;6(5):31-42. Disponoble en : https://revistatyca.org.mx/index.php/tyca/article/view/1168

8. Barceló LD. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. Disponible en: https://fnca.eu/phocadownload/P.CIENTIFICO/inf_contaminacion.pdf

9. Hinfray N,Tebby C, Garoche C, Piccini B, Bourgine G, Ait-Aissa S, et al. Additive effects of levonorgestrel and ethinylestradiol on brain aromatase (cyp19a1b) in zebrafish specific in vitro and in vivo bioassays. Toxicology and Applied Pharmacology. 15 de septiembre de 2016;307:108-14. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.07.023

10. Voisin AS, Fellous A, Earley RL, Silvestre F.Delayed impacts of developmental exposure to 17-α-ethinylestradiol in the self-fertilizing fish Kryptolebias marmoratus. Aquatic Toxicology. 1 de noviembre de 2016;180:247-57. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.aquatox.2016.10.003

11. Zhou X, Peng F, Luo Z, Li Y, Li H, Yang Z. Assessment of water contamination and health risk of endocrine disrupting chemicals in outdoor and indoor swimming pools. Science of The Total Environment. 20 de febrero de 2020;704:135277. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2019.135277

12. Morais H, Arenas F, Cruzeiro C, Galante-Oliveira S, Cardoso PG. Combined effects of climate change and environmentally relevant mixtures of endocrine disrupting compounds on the fitness and gonads' maturation dynamics of Nucella lapillus (Gastropoda). Marine Pollution Bulletin. Volume 190, May 2023, 114841.Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.marpolbul.2023.114841

13. Tomei Torres FA, Masten SJ. Endocrine-disrupting substances: I. Relative risks of PFAS in drinking water. J Water Health. abril de 2023;21(4):451-62.

Disponible en : https://doi.org/10.2166/wh.2023.153

14. Planificación familiar/métodos anticonceptivos [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception

15. Soares de Souza I, Zorello-Laporta G, Zangirolami-Raimundo J, Esposito-Sorpreso IC, Lopes Silva-Dos Santos HC, Soares Junior JM, et al..Association

between the use of oral contraceptives and the occurrence of systemic hypertension: A systematic review with statistical comparison between randomized clinical trial interventions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. 1 de junio de 2024;22:100307. Disponible en : https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.eurox.2024.100307

16. Zareei S, Behrasi F, Naghizadeh MM, Talebzadeh F, Kharmandar A, Davoodi SH, et al. Oral contraceptive pill and metabolic syndrome: Fasa Persian Cohort Study (Descriptive study). Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 1 de febrero de 2022;16(2):102408. Disponible en : https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.dsx.2022.102408
17. Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Bereshy RA,et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. Heliyon. 1 de septiembre de 2023;9(9):e20224. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.heliyon.2023.e20224
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5757, Estradiol. [Internet]. 2025 [citado 20 de mayo de 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5757
19. Jefferson WN, Williams CJ..Estrogens. 1 de enero de 2024 [citado 30 de mayo de 2024]; Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/B978-0-443-21477-6.00065-1
20. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. Adv Protein Chem Struct Biol. 2019;116:135-70. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001
21. Miller WL. Steroidogenesis: Unanswered Questions. Trends Endocrinol Metab. noviembre de 2017;28(11):771-93. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.tem.2017.09.002
22. Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. BMB Rep. septiembre de 2016;49(9):488-96.Disponible en : 10.5483/BMBRep.2016.49.9.141
23. Chen L, Xu T, Lou J, Zhang T, Wu S, Xie R, et al. The beneficial roles and mechanisms of estrogens in immune health and infection disease. Steroids. 1 de

julio de 2024;207:109426. Disponible en : https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.steroids.2024.109426

24. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. Cancer Lett. 28 de enero de 2015;356(2 Pt A):231-43. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.canlet.2014.04.018

25. Stanczyk FZ. Metabolism of endogenous and exogenous estrogens in women. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 1 de septiembre de 2024;242:106539. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.jsbmb.2024.106539

26. Lievertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1 de mayo de 1987;156(5):1289-93. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90166-9

27. Desta Z, Nguyen A, Flockhart D, Skaar T, Fletcher R, Weinshilboum R, et al. PharmGKB. 2021 [citado 21 de mayo de 2025]. Estrogen Metabolism Pathway, Pharmacokinetics. Disponible en: https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011118

28. Chen J, Douglass J, Habibi M. Microbiota and Estrogen Metabolism. 1 de enero de 2022;27-34. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/B978-0-12-819265-8.00069-3

29 .Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. Biomed Pharmacother. junio de 2018;102:403-11.Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.biopha.2018.03.078

30. Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. Estrogen. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 21 de mayo de 2025]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/

31. Malik MA, Nadeem MS.Molecular mechanism of action of estrogens, progestins, and androgens. En: How Synthetic Drugs Work [Internet]. Academic Press; 2023 [citado 30 de mayo de 2024]. p. 123-59. Disponible en: https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2056/science/article/pii/B9780323998550000063

32. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. Molecular Endocrinology. 1 de abril de 2005;19(4):833-42. Disponible en: 10.1210/me.2004-0486

33. Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis. Bone. 1 de marzo de 2013;53(1):42-50. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.bone.2012.11.011

34. Papoulias DM. Estrogens IV: Estrogen-like pharmaceuticals. 1 de enero de 2024;385-91. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/B978-0-12-824315-2.01004-6

35. Honour JW. Chemistry of steroids. En: Steroids in the Laboratory and Clinical Practice [Internet]. Elsevier; 2023 [citado 21 de mayo de 2025]. p. 3-32. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/progestogen

36. Pletzer B, Winkler-Crepaz K, Maria Hillerer K. Progesterone and contraceptive progestin actions on the brain: A systematic review of animal studies and comparison to human neuroimaging studies. Frontiers in Neuroendocrinology. 1 de abril de 2023;69:101060. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.yfrne.2023.101060

37. Progestogen Hypersensitivity - ScienceDirect [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.jaip.2023.07.050

38. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. Reproductive BioMedicine Online. 1 de febrero de 2019;38(2):249-59. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.rbmo.2018.11.017

39. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate — Pharmocodynamic properties and therapeutic applications. Contraception. 1 de

abril de 2009;79(4):272-81. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.contraception.2008.10.017

40. Griksiene R, Osvaldas-Ruksenas RM .What is there to know about the effects of progestins on the human brain and cognition? Frontiers in Neuroendocrinology. 1 de octubre de 2022;67:101032. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.yfrne.2022.101032
41. Wu YV, Burnham WM. Progesterone, 5a-dihydropogesterone and allopregnanolone's effects on seizures: A review of animal and clinical studies. Seizure. 1 de diciembre de 2018;63:26-36. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.seizure.2018.10.012
42. MetaCyc. Progesterone biosynthesis [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: https://biocyc.org/pathway?orgid=META&id=PWY-7299
43. Ferrero S. Progesterone and progestin mimics. 1 de enero de 2024;903-9.Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/B978-0-12-824315-2.01139-8
44. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2015;94(S161):8-16. Disponible en: 10.1111/aogs.12771
45. Manocha A, Kankra M, Singla P, Sharma A, Ahirwar AK, Bhargava S. Clinical significance of reproductive hormones. Current Medicine Research and Practice. 1 de mayo de 2018;8(3):100-8. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.cmrp.2018.05.006
46. Bick AJ, Louw-du Toit R, Skosana SB, Africander D, Hapgood JP . Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. Pharmacology & Therapeutics. 1 de junio de 2021;222:107789. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.pharmthera.2020.107789
47. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. International Journal of Molecular Sciences. enero de 2022;23(14):7989. Disponible en: 10.3390/ijms23147989

48. Pletzer B, Winkler-Crepaz K, Hillerer KM. Progesterone and contraceptive progestin actions on the brain: A systematic review of animal studies and comparison to human neuroimaging studies. Frontiers in Neuroendocrinology. 1 de abril de 2023;69:101060. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.yfrne.2023.101060

49. Singh M, Su C, Ng S. Non-genomic mechanisms of progesterone action in the brain. Front Neurosci. 19 de septiembre de 2013;7:159. Disponible en: 10.3389/fnins.2013.00159

50. Marconetto A, Babini A, Ñañez M, Moreno L, Rosato O, Fux Otta C. [Main endocrine disruptors related to female reproductive health: biological basis of their association]. Medicina (B Aires). 2022;82(3):428-38.

51. Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B, Ivell R, Panzica G, Kortenkamp A, et al. Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine-Disrupting Substances in the European Union. Environmental Health Perspectives. octubre de 2016;124(10):1497-503. Disponible en: 10.1289/EHP217

52. Chou K. Endocrine system and endocrine disruptors. En: Wexler P, editor. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition) [Internet]. Oxford: Academic Press; 2024 [citado 23 de mayo de 2025]. p. 109-23. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012824315201071X

53. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environmental Toxicology and Pharmacology. 1 de julio de 2015;40(1):241-58. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.etap.2015.06.009

54. Li X, Gao Y, Wang J, Ji G, Lu Y, Yang D, et al. Exposure to environmental endocrine disruptors and human health. Journal of Public Health and Emergency [Internet]. enero de 2017 [citado 23 de mayo de 2025];1(1). Disponible en: https://jphe.amegroups.org/article/view/3669

55. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. Int J Mol Sci. 20 de mayo de 2022;23(10):5710. Disponible en: 10.3390/ijms23105710

56. García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. Endocrinol Nutr. 1 de abril de 2012;59(4):261-7. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.endonu.2011.11.008

57. Grzegorzek M, Wartalska K, Kowalik R. Occurrence and sources of hormones in water resources—environmental and health impact. Environ Sci Pollut Res Int. 2024;31(26):37907-22. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-024-33713-z

58. Nguyen MN, Turshatov A, Richards BS, Schafer A. Photodegradation of steroid hormone micropollutants with palladium-porphyrin coated porous PTFE of varied morphological and optical properties. Water Research. 274:2025. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.watres.2024.123034

59. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. Nutrients. 21 de abril de 2020;12(4):1158. Disponible en: 10.3390/nu12041158

60. Moreira RG, Carnevali O, Lo Nostro FL. Editorial: Endocrine Disruptors in Aquatic Vertebrates. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:749030. Disponible en: 10.3389/fendo.2021.749030

61. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. Rev Endocr Metab Disord. 1 de marzo de 2020;21(1):127-47. Disponible en: 10.1007/s11154-019-09521-z

62. Varticovski L, Stavreva DA, McGowan A, Raziuddin R, Hager G. Endocrine Disruptors of Sex Hormone Activities. Mol Cell Endocrinol. 1 de enero de 2022;539:111415. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.mce.2021.111415

63. Vazquez A. Impacto de estrógenos en el medio ambiente [Internet]. INVDES. 2019 [citado 23 de mayo de 2025]. Disponible en: https://invdes.com.mx/los-investigadores/impacto-estrogenos-medio-ambiente/

64. Ferreira AP. Distribución de esteroides estrogénicos en plantas de tratamiento de aguas residuales municipales. Acta toxicológica argentina. diciembre de

2017;25(3):80-90. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432017000300002

65. Adeel M, Song X, Wang Y, Francis D, Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. Environment International. 1 de febrero de 2017;99:107-19. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.envint.2016.12.010

66. Vilela CLS, Villela HDM, Duarte GAS, Santoro EP, Rachid CTCC, Peixoto RS. Estrogen induces shift in abundances of specific groups of the coral microbiome. Sci Rep. 2 de febrero de 2021;11(1):2767. Disponible en: 10.1038/s41598-021-82387-x

67. Tong Y, Xie M, Xv H, Sun R, Wang Q, Li J. Microplastics and Endocrine Disruptors in Typical Wastewater Treatment Plants in Megacity Shanghai. Toxics. 8 de mayo de 2024;12(5):345. Disponible en: **https://doi.org/10.3390/toxics12050345**

68. Adjei J, Dayie A, Addo J, Asamoah A, Amoako E, Egoh B, et al. Occurrence, ecological risk assessment and source apportionment of pharmaceuticals, steroid hormones and xenoestrogens in the Ghanaian aquatic environments - PMC. Toxicology Reports. 2022;9:1398-409. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.011

69. Chen X, Li Y, Jiang L, Hu B, Wang L, An S, et al. Uptake, accumulation, and translocation mechanisms of steroid estrogens in plants. Sci Total Environ. 20 de enero de 2021;753:141979. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2020.141979

70. Evensen KG, Rusin E, Robinson WE, Price CL, Kelly SL, Lamb DC, et al. Vertebrate endocrine disruptors induce sex-reversal in blue mussels. Sci Rep. 12 de octubre de 2024;14(1):23890. Disponible en: 10.1038/s41598-024-74212-y

71. Salla RF, Costa MJ, Abdalla FC, Oliveira CR, Tsukada E, Boeing GANS, et al. Estrogen contamination increases vulnerability of amphibians to the deadly chytrid fungus. Sci Total Environ. 20 de marzo de 2024;917:170337. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2024.170337

72. Baekelandt S, Bouchat A, Leroux N, Robert JB, Burattin L, Cishibanji E, et al. Estetrol/drospirenone versus 17α-ethinylestradiol/drospirenone: An extended one generation test to evaluate the endocrine disruption potential on zebrafish (Danio rerio). Environ Int. mayo de 2024;187:108702. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.envint.2024.108702

73. Baekelandt S, Leroux N, Lambert J, Bernay B, Robert JB, Burattin L, et al. Evaluating the toxicity of estetrol, 17α-ethinylestradiol, and their combination with drospirenone on zebrafish larvae: A behavioural and proteomic study. Aquat Toxicol. junio de 2024;271:106941. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.aquatox.2024.106941

74. Fenske L, Concato AC, Vanin AP, Tamagno WA, de Oliveira Sofiatti JR, Treichel H, et al. 17-α-Ethinylestradiol modulates endocrine and behavioral responses to stress in zebrafish. Environ Sci Pollut Res Int. agosto de 2020;27(23):29341-51. Disponible en: 10.1007/s11356-020-09318-7

75. Stewart MK, Hoehne L, Dudczig S, Mattiske DM, Pask AJ, Jusuf PR. Exposure to an environmentally relevant concentration of 17α-ethinylestradiol disrupts craniofacial development of juvenile zebrafish. Ecotoxicol Environ Saf. febrero de 2023;251:114541. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.ecoenv.2023.114541

76. Iwanowicz LR, Smalling KL, Blazer VS, Braham RP, Sanders LR, Boetsma A, et al. Reconnaissance of Surface Water Estrogenicity and the Prevalence of Intersex in Smallmouth Bass (Micropterus Dolomieu) Inhabiting New Jersey. Int J Environ Res Public Health. 19 de marzo de 2020;17(6):2024. Disponible en: 10.3390/ijerph17062024

77. Leet JK, Greer JB, Richter CA, Iwanowicz LR, Spinard E, McDonald J, et al. Exposure to 17α-Ethinylestradiol Results in Differential Susceptibility of Largemouth Bass (Micropterus salmoides) to Bacterial Infection. Environ Sci Technol. 18 de octubre de 2022;56(20):14375-86. Disponible en: 10.1021/acs.est.2c02250

78. Peterson DR, Seemann F, Wan MT, Ye RR, Chen L, Lai KP, et al. Multigenerational impacts of EE2 on reproductive fitness and immune competence

of marine medaka. Aquat Toxicol. julio de 2023;260:106584. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.aquatox.2023.106584

79. Qin X, Lin H, Cao Y, Wu RSS, Lai KP, Kong RYC. Embryo developmental toxicity in marine medaka (Oryzias melastigma) due to parental and embryonic 17α-ethinylestradiol exposure. Sci Total Environ. 25 de febrero de 2023;861:160594. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2022.160594
80. Long XB, Shi WJ, Yao CR, Li SY, Zhang JG, Lu ZJ, et al. Norethindrone suppress the germ cell development via androgen receptor resulting in male bias. Aquat Toxicol. agosto de 2023;261:106604. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.aquatox.2023.106604
81. Fortuna M, Soares SM, Pompermaier A, Freddo N, Nardi J, Mozzato MT, et al. Exposure to levonorgestrel-based birth control pill in early life and its persistent effects in zebrafish. Environ Toxicol Pharmacol. noviembre de 2022;96:104006. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.etap.2022.104006
82. Qin G, Zhang Y, Zhang B, Zhang Y, Lin Q. Environmental estrogens and progestins disturb testis and brood pouch development with modifying transcriptomes in male-pregnancy lined seahorse Hippocampus erectus. The Science of the total environment [Internet]. 2020 [citado 24 de mayo de 2025];715(136840). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032986/
83. Zhao X, Wang Q, Li X, Xu H, Ren C, Yang Y, et al. Norgestrel causes digestive gland injury in the clam Mactra veneriformis: An integrated histological, transcriptomics, and metabolomics study. Sci Total Environ. 1 de mayo de 2023;871:162110. Disponible en: 10.1016/j.scitotenv.2023.162110
84. Steinbach C, Císař P, Šauer P, Klicnarová J, Schmidt-Posthaus H, Golovko O, et al. Synthetic progestin etonogestrel negatively affects mating behavior and reproduction in Endler's guppies (Poecilia wingei). Sci Total Environ. 1 de mayo de 2019;663:206-15. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2019.01.276
85. Chen S, Lin C, Tan J, Wang Y, Wang X, Wang X, et al. Reproductive potential of mosquitofish is reduced by the masculinizing effect of a synthetic progesterone, gestodene: Evidence from morphology, courtship behaviour, ovary histology, sex

hormones and gene expressions. Sci Total Environ. 15 de mayo de 2021;769:144570.Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2020.144570

86. Katibi KK, Yunos KF, Che Man H, Aris AZ, Mohd Nor MZ, Azis RS, et al. Contemporary Techniques for Remediating Endocrine-Disrupting Compounds in Various Water Sources: Advances in Treatment Methods and Their Limitations. Polymers (Basel). 23 de septiembre de 2021;13(19):3229. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/reader/1ebf38e8f63b2faf08ed1cc5b763601974038843

87. Parlamento Europeo. Fichas temáticas sobre la Unión Europea. 2025 [citado 24 de junio de 2025]. La protección y la gestión de las aguas | Fichas temáticas sobre la Unión Europea. Disponible en: https://www.europarl.europa.eu/factsheets/es/sheet/74/la-proteccion-y-la-gestion-de-las-aguas

88. Development O of R&. Report on the 2015 U.S. Environmental Protection Agency (EPA) International Decontamination Research and Development Conference [Internet]. 2015 [citado 24 de junio de 2025]. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=310425&Lab=NHSRC&fed_org_id=1253&subject=Homeland%20Security%20Research&view=desc&sortby=pubDateYear&showcriteria=1&count=25

89. Komesli OT, Muz M, Ak MS, Bakırdere S, Gokcay CF. Occurrence, fate and removal of endocrine disrupting compounds (EDCs) in Turkish wastewater treatment plants. Chemical Engineering Journal. 1 de octubre de 2015;277:202-8. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.cej.2015.04.115

90. Wang Y, Wang X, Li M, Dong J, Sun C, Chen G. Removal of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) from Municipal Waste Water with Integrated Membrane Systems, MBR-RO/NF. Int J Environ Res Public Health. 5 de febrero de 2018;15(2):269. Disponible en: 10.3390/ijerph15020269

91. Pirontti C, Ricciardi M, Proto A, Bianco P. Endocrine-Disrupting Compounds: An Overview on Their Occurrence in the Aquatic Environment and Human Exposure. Water. 2021;13(10):1347. Disponible en **https://doi.org/10.3390/w13101347**

92. Ros O, Izaguirre JK, Olivares M, Bizarro C, Ortiz-Zarragoitia M, Cajaraville MP, et al. Determination of endocrine disrupting compounds and their metabolites in fish bile. Sci Total Environ. 1 de diciembre de 2015;536:261-7. Disponible en: https://doi-org.ezproxy.ucsm.edu.pe/10.1016/j.scitotenv.2015.07.074

93. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, Yokoyama A, Takahashi S, Kouzmenko A, et al. The androgen receptor in health and disease. Annu Rev Physiol. 2013;75:201-24. Disponible en: 10.1146/annurev-physiol-030212-183656