



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, ¿UNA CONSECUENCIA DE  
LA CONTAMINACIÓN POR MICROPLÁSTICOS?**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: FELIPE QUEZADA CÁRDENAS  
PROFESOR GUÍA: TM DR. MARCELO ALARCÓN LOZANO**

**TALCA-CHILE  
2021**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

*Dedicatoria*

*A mi familia, especialmente a mi madre Sandra por todo su amor, preocupación y apoyo incondicional en cada uno de estos años de universidad, y en memoria de Isabel quien siempre me entrego un cariño único y especial, y que lamentablemente partió antes de tiempo pero que me dio la fuerza para seguir adelante.*

## TABLA DE CONTENIDOS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. RESUMEN.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>III. OBJETIVOS.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1. Objetivo general:.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2. Objetivos específicos:.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>IV. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>V. MARCO TEÓRICO.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1. PLÁSTICOS.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1.1.Definición .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>1.2.Tipos de plásticos.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>1.3. Proceso de formación de los plásticos.....</b>                                 | <b>22</b> |
| <b>1.4. Producción mundial de plásticos .....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>1.5. Degradación de los plásticos.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>1.6. Impacto de los plásticos en el medio ambiente .....</b>                        | <b>29</b> |
| <b>2. MICROPLASTICOS.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>2.1. ¿Qué son los microplásticos?.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>2.2. Caracterización de los microplásticos .....</b>                                | <b>34</b> |
| <b>2.3. Vías de exposición a microplásticos.....</b>                                   | <b>41</b> |
| <b>2.4. Captación y translocación de microplásticos.....</b>                           | <b>51</b> |
| <b>2.5. Biodistribución y acumulación de microplásticos en tejidos y órganos. ....</b> | <b>56</b> |
| <b>2.6. Toxicidad generada por microplásticos .....</b>                                | <b>56</b> |
| <b>2.7. Eliminación de los microplásticos.....</b>                                     | <b>64</b> |
| <b>3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....</b>   | <b>66</b> |
| <b>3.1. Contexto .....</b>   | <b>66</b> |
| <b>3.2. Principales enfermedades neurodegenerativas .....</b>                          | <b>68</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. MICROPLÁSTICOS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS...</b>             | <b>81</b> |
| <b>4.1. ¿Cómo podrían vincularse los microplásticos con las EN? .....</b> | <b>81</b> |
| <b>4.2. Aditivos químicos en microplásticos y EN .....</b>                | <b>82</b> |
| <b>4.3. Propuesta.....</b>  | <b>87</b> |
| <b>VI. CONCLUSIÓN.....</b>  | <b>89</b> |
| <b>VII. BIBLIOGRAFIA .....</b>  | <b>90</b> |

## INDICE DE FIGURAS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figura 1. Clasificación de bioplásticos según su degradabilidad y origen. ....</b>   | <b>19</b> |
| <b>Figura 2. Producción mundial anual de plásticos desde el año 2012 a 2019. ....</b>   | <b>23</b> |
| <b>Figura 3. Distribución de la vida útil de los plásticos para ocho sectores de uso industrial. ....</b>                                 | <b>24</b> |
| <b>Figura 4. Producción, uso y destino del total de plásticos producidos entre 1950 y 2015 (en millones de toneladas métricas). ....</b>  | <b>25</b> |
| <b>Figura 5. Generación y eliminación acumulada de residuos plásticos (en millones de toneladas métricas). ....</b>                       | <b>26</b> |
| <b>Figura 6. Consumo aparente de plásticos en Chile. ....</b>   | <b>27</b> |
| <b>Figura 7. Tasa de reciclaje de plástico de Chile en 2018. ....</b>   | <b>27</b> |
| <b>Figura 8. Diferentes tamaños y formas de los microplásticos. ....</b>  | <b>32</b> |
| <b>Figura 9. Porcentaje de abundancia de microplásticos en aguas costeras del Mediterráneo. ....</b>                                      | <b>38</b> |
| <b>Figura 10. Vías de exposición a microplásticos. ....</b>   | <b>42</b> |
| <b>Figura 11. Ingesta total anual de microplásticos para niñas, niños, adultas y adultos a partir de alimentos de consumo común. ....</b> | <b>43</b> |
| <b>Figura 12. Partículas microplásticas inhaladas anualmente por niñas, niños, adultos y adultas. ....</b>                                | <b>48</b> |
| <b>Figura 13. Mecanismo de captación de microplásticos en el revestimiento pulmonar. ....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Figura 14. Mecanismos de captación de microplásticos en el tracto gastrointestinal (TGI). ....</b>                                     | <b>55</b> |
| <b>Figura 15. Factores que afectan la toxicidad de los microplásticos. ....</b>   | <b>57</b> |
| <b>Figura 16. Pirámide poblacional en el mundo de 1950, 2010, 2050 y 2100. ....</b>   | <b>68</b> |
| <b>Figura 17. Hipótesis posibles para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. .</b>  | <b>70</b> |
| <b>Figura 18. Incidencia y prevalencia mundial de ELA. ....</b>   | <b>77</b> |

**Figura 19. Resumen de las vías de entrada al organismo, efectos generados y potencial desarrollo de enfermedades neurodegenerativas por microplásticos. .... 87**

## INDICE DE TABLAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabla 1. Caracterización de los principales tipos de plásticos .....</b>        | <b>17</b> |
| <b>Tabla 2. Principales fuentes de Microplásticos primarios y secundarios.....</b> | <b>33</b> |
| <b>Tabla 3. Características de las distintas formas de microplásticos.....</b>     | <b>35</b> |
| <b>Tabla 4. Clasificación de aditivos utilizados en los plásticos. ....</b>        | <b>40</b> |

## I. RESUMEN

Los plásticos son materiales omnipresentes en las sociedades de hoy en día debido a su diversa utilidad en la vida diaria, sin embargo, debido a la naturaleza biodegradable de los plásticos son capaces de formar pequeños fragmentos los cuales no superan los 5 mm, denominados microplásticos, estos están siendo considerados cada vez más como potenciales contaminantes ambientales, ya que se encuentran distribuidos en gran parte de los océanos y ecosistemas terrestres, contaminando una gran cantidad de especies, incluso se encuentran en alimentos que se consumen diariamente como el agua, sal, azúcar, miel, pescados y mariscos, existiendo el riesgo de ingerirlos; además, se encuentran en el aire contenidos en el polvo de las ciudades, incluso formando parte de la ropa, existiendo la posibilidad de inhalarlos; y también podrían absorberse a través de la piel mediante el uso de jabones o exfoliantes faciales. Debido a esto surge una preocupación creciente por parte de la comunidad científica, pues se ha encontrado que estas pequeñas partículas serían responsables de numerosos efectos tóxicos en el organismo, generados por las propias partículas y por los químicos endógenos que estos contienen producto de su proceso de fabricación, estos efectos incluyen daño a los tejidos mediante estrés oxidativo, estimulando la producción de especies reactivas del oxígeno; alteración de la función inmune, induciendo respuestas inmunes locales o generalizadas; carcinogenicidad, generando inflamación y atacando al ADN; y alteración del metabolismo y equilibrio energético, interfiriendo con la actividad de enzimas energéticas. Se ha encontrado que los microplásticos o sus aditivos como el BPA o el DEHP podrían ingresar al cerebro e inducir neurotoxicidad, interfiriendo con la actividad neuronal, alterando la plasticidad sináptica y los niveles de algunos neurotransmisores, y de esta manera lograrían alterar la función cerebral y, por ende, se han relacionado con la aparición de diversas enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen, el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica y Huntington.

**Palabras claves:** plásticos, microplásticos, toxicidad, enfermedades neurodegenerativas

## II. INTRODUCCIÓN

El plástico, un material de múltiples usos y de uso habitual en las sociedades, ha ido incrementando gradualmente su producción mundial a través de los años, gracias a sus diversas aplicaciones, siendo parte de diversos objetos de uso diario, como botellas de refrescos, envases de comida, insumos médicos, tuberías, revestimiento, etc. Sin embargo, a pesar de ser un material beneficioso para la sociedad, su alta demanda y producción ha generado que millones de toneladas de desechos plásticos se acumulen en ecosistemas terrestres y marítimos, y dado que la mayoría de los plásticos que se utilizan diariamente no son biodegradables, estos plásticos generan una contaminación permanente de los ecosistemas, logrando permanecer centenares de años en estos ambientes.

Debido a distintos factores fisicoquímicos los plásticos se vuelven quebradizos, permitiendo que se desprendan pequeñas partículas plásticas que no superan los 5 mm de diámetro, las cuales generalmente no son apreciables a simple vista. Se ha encontrado que estas micropartículas se están integrando cada vez más a alimentos de consumo diario como agua, miel, sal, bebidas comerciales, pescados y mariscos. Además, diariamente existe una alta exposición de estas partículas sin que las personas lo noten, mediante el desprendimiento de estas partículas de elementos comunes como neumáticos, fibras textiles, emisiones industriales y el polvo de las ciudades, por tanto, estas partículas también pueden ingresar inconscientemente cuando respiramos. Es por esto que en los últimos años han sido objeto de estudio por diversos autores que indican que una vez que ingresan en el organismo, tienen la potencial capacidad de generar daño y efectos nocivos, induciendo una serie de respuestas biológicas (1). Por ende, surge la posibilidad, de que a partir de las distintas concentraciones encontradas en el ambiente, sumado a la exposición constante hacia las personas, podrían ser causa de la generación de numerosas enfermedades, dentro de las cuales se podrían incluir las enfermedades neurodegenerativas, ya que se ha demostrado que estas pequeñas partículas tienen un rol neurotóxico mediante una serie de eventos que alteran el comportamiento cerebral y, por tanto, podrían ser la base para el desarrollo de estas patologías (2).

### **III. OBJETIVOS**

#### **1. Objetivo general:**

Identificar la relación que existe entre la contaminación por microplásticos y la generación de enfermedades neurodegenerativas.

#### **2. Objetivos específicos:**

1. Identificar las vías de ingreso de los microplásticos.
2. Identificar los mecanismos de toxicidad de los microplásticos.
3. Relacionar el mecanismo de daño neurológico de los microplásticos y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

#### **IV. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de información relacionada con microplásticos y enfermedades neurodegenerativas, para eso utilizaron artículos científicos y bibliografía de distinta índole como informes de organizaciones internacionales y nacionales, libros, tesis, páginas web, entre otros. Las principales bases de datos de literatura científica consultadas fueron: base de datos de la biblioteca de la Universidad de Talca, Science Direct, Web of Science, Pubmed, NCBI y Google académico. Los principales ejemplos de búsqueda utilizados fueron: plastics, microplastics, microplastics and human health, microplastic neurotoxicity, neurodegenerative diseases, phthalates and neurodegenerative diseases, bisphenol and neurodegenerative diseases, microplastics and neurodegenerative diseases, entre otros. Esta información fue filtrada según el año de publicación del documento, donde se seleccionaron aquellos documentos publicados entre los años 2000 a 2021, centrándose en aquellos publicados en los últimos 5 años, y, además, se seleccionaron aquellas publicaciones ubicadas con un factor de impacto perteneciente al cuartil I.

## V. MARCO TEÓRICO

### 1. PLÁSTICOS

El plástico, un material de bajo costo y de un enorme beneficio social que destaca por su versatilidad, ser fuerte y potencialmente transparente, es ideal para una variedad de aplicaciones, siendo cada vez más protagonista como un material de uso diario y frecuente, reemplazando, por ejemplo, a materiales como la madera, metal o papel. Los primeros usos se remontan en el año 1600 cuando el caucho natural fue moldeado y polimerizado para transformarse en objetos de utilidad en la Mesoamérica prehistórica (3). Décadas más tarde, alrededor de 1840 se inició la explotación de plásticos con el descubrimiento de caucho vulcanizado y poliestireno (4). Posteriormente en el año 1907, en Bélgica se crea el primer plástico totalmente sintético, la baquelita, la cual se conoce que tiene diversas propiedades, tales como, no conducir la electricidad, ser resistente al agua y solventes y además presentar múltiples usos (5). Tal ha sido el auge de los plásticos que ya en el año 1940 comenzó la producción masiva de productos plásticos, la cual continúa expandiéndose aceleradamente hasta el día de hoy.

#### 1.1. Definición

Plástico es el término que se utiliza comúnmente para describir una gran cantidad de materiales de origen sintético o semisintético, en los que se incluyen el caucho, resinas y fibras. Están formados por polímeros, es decir, cadenas largas de moléculas de estructura química similar que se unen entre sí, para formar una estructura de mayor tamaño. Cuando el “n” o número de unidades repetidas está en los cientos, el plástico se encontrará en un estado de líquido viscoso o de cera, como es el caso del polietileno, mientras que si el “n” se encuentra en los miles, será un plástico sólido útil, esto quiere decir que los plásticos en general tienen un alto peso molecular, alcanzando incluso los millones g/mol, esto le permite conferir fuerzas de atracción de Van der Waals más fuertes, obteniendo las propiedades que lo caracterizan, como lo son la resistencia y tenacidad a la fractura (6).

## 1.2. Tipos de plásticos

Los plásticos abarcan una gran familia de materiales que se pueden agrupar o clasificar de distintas maneras. Por lo general, un mismo plástico puede ser incluido en diferentes grupos, por tanto, es necesario aclarar y mencionar estos distintos tipos de clasificaciones.

### 1.2.1. Clasificación de plásticos según el tipo de polímero

Existen muchos tipos de plásticos que se utilizan para satisfacer requerimientos específicos dentro de la vida cotidiana. Los plásticos más comúnmente utilizados y con los cuales las personas tienen un mayor contacto se describen a continuación.

- **Tereftalato de polietileno (PET):** Es un polímero termoplástico lineal, perteneciente a un grupo de los materiales sintéticos denominados poliésteres. Presenta buena resistencia química, térmica, es resistente al desgaste y a la corrosión, es de bajo costo y reciclable, sin embargo, no es biodegradable y puede tardar hasta 150 años en descomponerse (7).

Dentro de las principales aplicaciones del PET, se encuentran: envases plásticos de un solo uso como envases de botellas para gaseosas, agua, jugos, además se utiliza en la perfumería y cosméticos, licores, entre otras (8).

- **Policloruro de vinilo (PVC):** Es un polímero termoplástico que se forma a partir de la polimerización de monómeros de cloruro de vinilo. Fue uno de los primeros polímeros en ser descubierto y uno de los más producidos a nivel mundial, junto con el polietileno y polipropileno. Este puede ser rígido (RPVC) o flexible, es duradero, versátil, ligero, resistente al fuego, presenta una baja permeabilidad, tiene excelentes propiedades aislantes y es reciclable, sin embargo, el PVC es muy

resistente a la biodegradación y su descomposición en la naturaleza puede tardar hasta más de 1000 años (9).

El PVC tiene muchas aplicaciones, entre las que encontramos: productos de construcción (marcos de ventanas, revestimiento de suelos y paredes, laminas para techos y piscinas), tuberías y accesorios para agua potable, revestimientos, aislamiento y cubiertas para suministro de energía (de bajo voltaje, telecomunicaciones, dispositivos eléctricos, entre otros), envases para productos farmacéuticos, productos médicos (bolsas para transfusión, tubos para transfusiones y guantes quirúrgicos), entre otras aplicaciones (8, 9).

- **Polietileno de baja densidad (LPDE):** Es un polímero termoplástico perteneciente a la familia de las poliolefinas, se forma por la unión repetitiva de monómeros de etileno. Su densidad oscila entre 0,910 a 0,940 g/cm<sup>3</sup>. Presenta alta resistencia mecánica y química, no reacciona a temperatura ambiente, a excepción del uso de fuertes agentes oxidantes o algunos tipos de disolventes que pueden causar su hinchazón. Es capaz de soportar temperaturas continuas entre 80°C y 95°C durante un corto periodo de tiempo. Puede ser opaco o translucido y es bastante flexible y duro a la vez (9). Este tipo de plástico es reciclable pero no biodegradable, por tanto, si se deposita en la naturaleza tarda aproximadamente 150 años en descomponerse y de igual forma podría formar pequeñas piezas plásticas (7).

Dentro de las aplicaciones de este plástico se encuentran: material con el que se hace el papel film, el plástico de burbujas, bolsas de compras, botellas plásticas, revestimiento para cable eléctrico y la mayoría de los envoltorios (9).

- **Polietileno de alta densidad (HDPE):** Polímero termoplástico también perteneciente a la familia de las poliolefinas, formado por unidades repetitivas de etileno. Presenta una buena relación fuerza/ densidad, oscilando esta última entre 0,93 a 0,97 g/cm<sup>3</sup>. A pesar de que la densidad del HDPE es ligeramente superior al LDPE, este presenta una mayor fuerza intermolecular y resistencia a la rotura que el LDPE debido a que su estructura molecular presenta una baja cantidad de ramificaciones. También es más duro y opaco y tiene la capacidad soportar temperaturas superiores a los 120°C, durante un corto periodo de tiempo (9). Es un plástico reciclable pero no biodegradable, tardando más de 150 años en descomponerse (7).

Dentro de sus aplicaciones se encuentran: cajas y contenedores, botellas de detergente, champú y aceites, envases de leche, envases para depósitos de gasolina, envoltorios industriales, tuberías, juguetes y utensilios domésticos (9).

- **Polipropileno (PP):** El polipropileno es un polímero termoplástico, también incluido dentro de la familia de las poliolefinas que se forma por la polimerización del propileno. Es el plástico básico que posee la menor densidad, oscilando entre los 0,895 y 0,92 g/cm<sup>3</sup>. En relación con el polietileno, presenta mejores propiedades mecánicas y térmicas, pero su resistencia química es menor y normalmente es duro y flexible (9).

Dentro de sus aplicaciones se encuentran: envases para alimentos, tales como, yogurt o margarina, envoltorio de dulces y aperitivos, botellas, recipientes para microondas, fibras para alfombras, muebles de jardín, dispositivos y envases médicos, utensilios de cocina y tuberías (9).

- **Poliestireno (PS):** El poliestireno es un polímero termoplástico de origen sintético, que se obtiene producto de la polimerización de monómeros de estireno. Existen 4 tipos de poliestireno: poliestireno cristal (GPPS), que se caracteriza por ser transparente, rígido y quebrarse con facilidad; poliestireno de alto impacto (HIPS), el cual es muy resistente a los golpes y es opaco de color blanquecino; poliestireno expandido (EPS), que tiene como cualidades como ligereza, fuerza, durabilidad, amortiguación y útil como aislamiento; y el poliestireno extruido, que se asemeja al expandido, pero con mayor densidad e impermeabilidad (7).

Dentro de sus aplicaciones se encuentran: embalajes, envases de alimentos, electrodomésticos, construcción y edificación (espuma aislante, unidades de baño y ducha, accesorios de fontanería e iluminación) y dispositivos e insumos médicos, entre otros (9).

- **Polioximetileno (POM):** El polioximetileno, también conocido como acetal, poliacetal o poliformaldehído es un termoplástico reciclable, altamente cristalino, que se caracteriza por presentar baja fricción, alta rigidez, alta resistencia química, mecánica y al desgaste y logra soportar rangos de temperatura que van desde los  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $120^{\circ}\text{C}$ , estas propiedades lo hacen el polímero ideal para remplazar materiales como el metal (10).

Dentro de sus aplicaciones clásicas se encuentran: sectores de mecánica general (ruedas dentadas y otros componentes de transmisión, niveles de combustible, componentes de carburador, componentes de bomba en contacto con agua caliente, grifos mezcladores, válvulas, entre otros) y otras aplicaciones (ganchos, tornillos, piezas de cerraduras, contenedores para aerosoles, equipos deportivos y de oficina) (10).

- **Poliuretano (PU):** Es un tipo de polímero termoplástico o termoestable muy versátil, con una gran capacidad aislante, con alta resistencia al calor y a la compresión. Son considerados como materiales asequibles, seguros, reciclables y sostenibles, ya que permiten preservar los recursos naturales, reduciendo la necesidad de energía. Este se puede transformar en espumas flexibles y rígidas, fibras, elastómeros y revestimientos superficiales. Sin embargo, su uso está principalmente establecido en espumas rígidas y flexibles (9).

Dentro de las aplicaciones encontramos: colchones y sofás (en forma de relleno), automóviles (volantes, alerones, asientos, amortiguación de vibraciones y ruidos, etc.), suelas de calzado, fabricación de muebles, en la edificación (aislamiento térmico, acústico e impermeabilizante), entre otras (8).

- **Polycarbonato (PC):** El policarbonato es un tecnopolímero, es decir, polímeros que presentan altas características físico-mecánicas (rigidez, tenacidad, resistencia al impacto, etc.), sin embargo, es ligero (más liviano que el vidrio). Presenta una densidad de  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , es traslucido o transparente (presenta elevados índices de transmisión luminosa), resiste a temperaturas que van desde los  $-40$  a los  $120^\circ\text{C}$  y tiene propiedades termoaislantes. Su aplicación más común es en techos transparentes para múltiples usos (cubiertas de edificios, casas, oficinas, terrazas, etc.) y tragaluces, aunque también se utiliza en lentes para gafas y envases de alimentos (11).
- **Poliamidas (PA):** Las poliamidas, también conocidas como nylon, son un grupo de polímeros muy versátiles, tienen resistencia química y son altamente duros. Existen 2 tipos de nylon, el tipo 6 (hecho de caprolactama) y el 6,6 (hecho de ácido dipicolínico y hexametildiamina o HMDA). Ambos tipos son empleados en sectores muy variados, pero principalmente se pueden encontrar en la industria automotriz, electrónica, eléctrica (enchufes e interruptores) y textiles y alfombras (12).

Todos estos tipos de plásticos presentan características diferentes, por ende, pueden ser útiles en distintas aplicaciones, esto se evidencia en la Tabla 1, la cual resume las distintas características y aplicaciones de cada tipo polímero.

**Tabla 1. Caracterización de los principales tipos de plásticos.**

|  | <b>Características</b>  | <b>Aplicaciones</b>  |
|--|---|--|
| <b>Tereftalato de polietileno (PET)</b>    | Buena resistencia química, térmica, resistente al desgaste y a la corrosión.                                    | Envases de botellas, perfumería, cosméticos, etc.  |
| <b>Policloruro de vinilo (PVC)</b>         | Rígido o flexible, versátil, duradero, ligero, resistente al fuego, propiedades aislantes y baja permeabilidad. | Productos de construcción, tuberías, revestimientos, aislamiento y cubiertas para suministro de energía, productos médicos, etc. |
| <b>Poliétileno de baja densidad (LDPE)</b> | Opaco o translucido, flexible y duro a la vez. Posee Alta resistencia química y mecánica.                       | Papel film, bolsas de compras, botellas plásticas, revestimiento para cable eléctrico y la mayoría de los envoltorios.           |
| <b>Poliétileno de alta densidad (HDPE)</b> | Buena relación fuerza/densidad. Es más duro, opaco y resistente a la rotura que el LDPE.                        | Cajas y contenedores, botellas, envases, envoltorios industriales, tuberías, juguetes y utensilios domésticos.                   |
| <b>Polipropileno (PP)</b>                  | Es duro y flexible. Propiedades mecánicas y térmicas superiores al PE y menor resistencia química.              | Envases de alimentos y productos médicos, envoltorios, botellas, fibras para alfombras, tuberías.                                |
| <b>Poliestireno (PS)</b>                   | Sus características varían según corresponda (GPPS HIPS, EPS).  | Embalajes, envases de alimentos, electrodomésticos, construcción y edificación, dispositivos e insumos médicos, etc.             |
| <b>Polioximetileno (POM)</b>               | Resistencia química, mecánica, térmica y al desgaste, rígido, cristalino y baja fricción.                       | Sectores de mecánica general (ruedas dentadas y otros componentes de transmisión, válvulas, etc.).                               |
| <b>Poliuretano (PU)</b>                    | Resistencia al calor y a la compresión. Son seguros, asequibles y sostenibles.                                  | Colchones y sofás, muebles, calzado, automóviles, edificación (aislamiento térmico, acústico e impermeabilizante), entre otras.  |

|                           |   |   |
|---------------------------|---|---|
| <b>Polycarbonato (PC)</b> | Resistencia térmica y al impacto, rígido, tenaz, ligero, aislante, traslucido o transparente. | Fabricación de techos transparentes para múltiples usos (cubiertas de edificios, casas, oficinas, terrazas, etc.), tragaluces, entre otras. |
| <b>Poliamida (PA)</b>     | Muy versátil.   | Sector automotriz, electrónica, eléctrica, textiles y alfombras.  |

Fuente: elaboración propia. Quezada, F. (2021).

### 1.2.2. Clasificación de plásticos según su origen biológico y degradabilidad

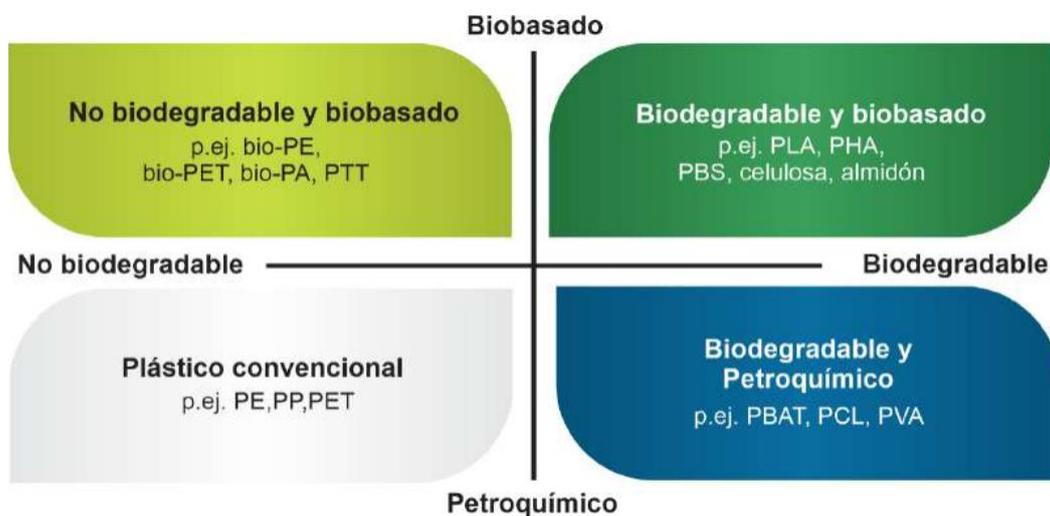
Habitualmente y de manera incorrecta se cree que los plásticos que derivan de la biomasa deben ser biodegradables, sin embargo, los plásticos de base biológica o bio-basados pueden ser no biodegradables y plásticos biodegradables no necesariamente son de base biológica. A partir de esto, es necesario aclarar algunos términos y realizar una breve descripción de los principales tipos de plásticos de base biológica y no biológica, basados en su biodegradabilidad (13).

Los plásticos verdes o más conocidos como bioplásticos se definen como polímeros biodegradables y/o bio-basados, es decir, pueden ser biodegradables, bio-basados o pueden cumplir ambos criterios. Por un lado, los plásticos biodegradables, son aquellos polímeros que son susceptibles a la degradación biológica, es decir, materiales que pueden ser degradados por microorganismos (bacterias u hongos) obteniendo productos finales como agua, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y metano (CH<sub>4</sub>) y biomasa. Su biodegradación va a depender principalmente de condiciones ambientales, tales como, temperatura, humedad ambiental, presencia o ausencia de oxígeno, presencia o ausencia de microorganismos y pH. Esto quiere decir, que la biodegradabilidad de un plástico será distinta según el sitio donde se encuentre, ya sea en el suelo, en aguas superficiales, aguas marinas, rellenos sanitarios o sistemas de compostajes industriales, etc. Por ejemplo, la biodegradación de un plástico, en condiciones aeróbicas (presencia de oxígeno) dará como productos finales principalmente CO<sub>2</sub> y agua, mientras que en condiciones anaeróbicas además se emite metano, lo cual puede contribuir al calentamiento global si no es utilizado de manera correcta. Además de las condiciones ambientales, la

biodegradabilidad de un plástico también dependerá de su estructura molecular, por ejemplo, su cristalinidad, peso molecular, flexibilidad o enlaces susceptibles al rompimiento enzimático (13).

Por otro lado, los denominados plásticos bio-basados, también conocidos como biopolímeros, hacen referencia a plásticos que derivan de la biomasa, es decir, plantas, animales o microorganismos (14).

Como se detalló anteriormente, un bioplástico puede o no ser degradable y un plástico biodegradable no necesariamente tiene que provenir de la biomasa, por lo que generalmente existen clasificaciones para agruparlos, tanto del punto de vista de su origen como de su degradación, donde se tienen bioplásticos no biodegradables y bio-basados; biodegradables y bio-basados; biodegradable y petroquímico y plásticos convencionales (Figura 1) (13).



**Figura 1. Clasificación de bioplásticos según su degradabilidad y origen.** Tomado de: (ANCEFN. 2020) (13).

### 1.2.3. Clasificación de plásticos según su comportamiento frente al calor

De acuerdo con su comportamiento dependiendo de las variaciones de temperatura, estos pueden ser clasificados en 2 grupos.

- **Termoplásticos:** Los termoplásticos son polímeros lineales que pueden estar ramificados o no, son solubles en algunos disolventes orgánicos, presentan buenas propiedades mecánicas, se procesan fácilmente y son económicos. Sin embargo, su característica principal es que se deforman y funden a altas temperaturas y se endurecen cuando se enfrían. Durante su calentamiento mantienen la estructura química y se pueden volver a calentar y moldear las veces que se desee (9, 15). Dentro de los polímeros más frecuentes incluidos dentro de esta clasificación se encuentran el polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), policloruro de vinilo (PVC), tereftalato de polietileno (PET), policarbonato (PC), poliamidas (PA), polimetilmetacrilato (PMMA), poliarilsulfona (PSU), fluoropolímeros, entre otros (16).
- **Termoestables o Termorígidos:** Los plásticos termoestables son polímeros que adquieren un estado final reticulado o entrecruzado, lo que les da la capacidad de ser insolubles e incapaces de fundir. Sufren cambios químicos durante su calentamiento, por tanto, una vez transformados por la acción del calor, ya no pueden modificar su forma. Puesto que no funden y no reblandecen, son plásticos que presentan alta resistencia térmica, además presentan características como alta resistencia química, rigidez, dureza superficial y buena estabilidad dimensional (15). Dentro de esta clasificación podemos encontrar: poliuretano (PUR), poliésteres insaturados, resinas epoxi, resinas de melamina, ésteres de vinilo, siliconas, resinas fenólicas, resinas acrílicas, entre otros (16).

#### 1.2.4. Clasificación de plásticos según su estructura química

Los plásticos que han sido fundidos, al enfriarse pueden adquirir diferentes configuraciones moleculares, donde se tienen configuraciones desordenadas (polímeros amorfos), configuraciones parcialmente desordenadas (polímeros semicristalinos) y configuraciones ordenadas (polímeros cristalinos) (17). A continuación, se describen con mayor detalle estas clasificaciones.

- **Amorfos:** Este tipo de polímeros se caracteriza porque la distribución de sus moléculas es desordenada y caótica. Tienen baja resistencia bajo presión, presentan buena elasticidad, son frágiles, quebradizos y poco resistentes bajo la acción de agentes químicos. Son traslucidos y/o transparentes, debido a que su estructura molecular desordenada le permite dejar espacios para que penetre la luz. Dentro de esta clasificación se encuentran polímeros como: poliestireno estándar (PS), copolímeros de estireno (SB, SAN, ABS), óxido de polifenileno (PPO), policloruro de vinilo (PVC), acetatos de celulosa (CA, CAB, etc.), polimetacrilato (PMMA), policarbonato (PC), poliacrilatos (PAR, PAE, APE, PEC), polisulfonas (PSU, PES), polieterimida (PEI) y poliamida-imida (PAI) (17).
- **Semicristalinos:** Se caracterizan por tener un ordenamiento parcial de sus moléculas, presentan buena resistencia química y son opacos o traslucidos. Dentro de los principales tipos de plásticos semicristalinos, se encuentran: polietileno (PE), polipropileno (PP), poliamida o nylon (PA), polioximetileno (POM), tereftalato de polietileno (PET), sulfuro de polifenileno (PPS), polifluoroolefinas (PFA, FEP, ETFE, PVDF), ácido poliacrílico (PM) y poliftalamida (PPA) (17).

- **Cristalinos:** Son polímeros en los cuales sus cadenas o parte de ellas pueden agruparse de manera ordenada dando origen a regiones cristalinas, son rígidos y resistentes a la deformación y pueden dispersar la luz. El polietileno y el nylon son ejemplos de plásticos cristalinos (18).

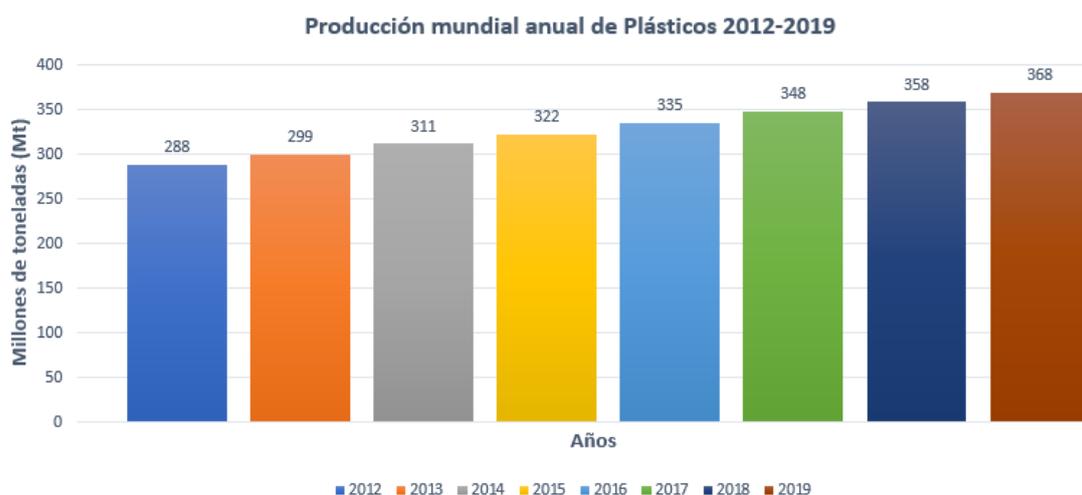
### 1.3. Proceso de formación de los plásticos

Cualquiera sea el tipo de plástico el primer requisito para su formación es la obtención de las materias primas en la cual en su mayoría corresponde al petróleo crudo, ya que es la forma más rentable, pues supone un menor costo y el proceso de fabricación del plástico es más sencillo (19). A continuación, el petróleo crudo se coloca en un horno y se calienta para posteriormente ser separado en grupos de componentes más pequeños y ligeros denominados fracciones. Cada fracción consiste en una mezcla de cadenas de hidrocarburos (compuestos químicos formados de carbono e hidrogeno) que se diferencian entre sí por el tamaño y estructura de sus moléculas (9). Se obtienen varias fracciones: gas licuado, nafta, gasolina, queroseno, gasoil, grasas parafínicas, aceites lubricantes, alquitrán, entre otras, pero la que tiene una mayor importancia es la nafta, que es el compuesto esencial del plástico. La nafta es sometida a un proceso de craqueo térmico (calentamiento en presencia de catalizadores), dando resultado sustancias como el etileno, propileno, butadieno, buteno, isobutileno, entre otros, los cuales son conocidos como petroquímicos básicos (20). Posteriormente, estos petroquímicos básicos se unen para formar cadenas largas de polímeros. Las propiedades, estructuras y dimensiones del polímero varían según el tipo de monómero básico utilizado. Finalmente, el último paso consiste en mezclar cada uno de los distintos polímeros con aditivos (antioxidantes, estabilizadores UV, componentes de refuerzo, colorantes, etc.) en estado fundido para formar un plástico homogéneo y lograr las características deseadas, tales como, el color, la forma o la opacidad del plástico (19).

## 1.4. Producción mundial de plásticos

La industria del plástico ha mantenido un continuo crecimiento a través de los años. Desde el año 1950 hasta el año 2012, la producción de plásticos se ha ido incrementado a una tasa promedio de 8,7% por año aproximadamente, dejando como resultado una producción mundial aproximada de 288 millones de toneladas (Mt) para el año 2012 (21). Entre los años 2013 y 2016, la generación de plástico mantuvo su tendencia al aumento, alcanzando las 335 Mt en 2016. (Figura 2) (22, 23).

En 2017, la producción mundial de plásticos alcanzó casi las 350 Mt, de los cuales un 40%, es decir, alrededor de 140 Mt, fueron utilizados como envases de un solo uso representando un problema ambiental crítico (24). En 2018, la producción mundial de plásticos fue de 359 millones de toneladas métricas, de los cuales un 51%, es decir, aproximadamente 183 Mt, fueron producidos solamente en Asia, y Europa alcanzó casi las 62 Mt (16). Mientras que en el año 2019 se produjeron casi 370 Mt, siendo Asia el responsable del 51%, Europa del 16% y Latinoamérica del 4% de la producción mundial de plásticos (9).

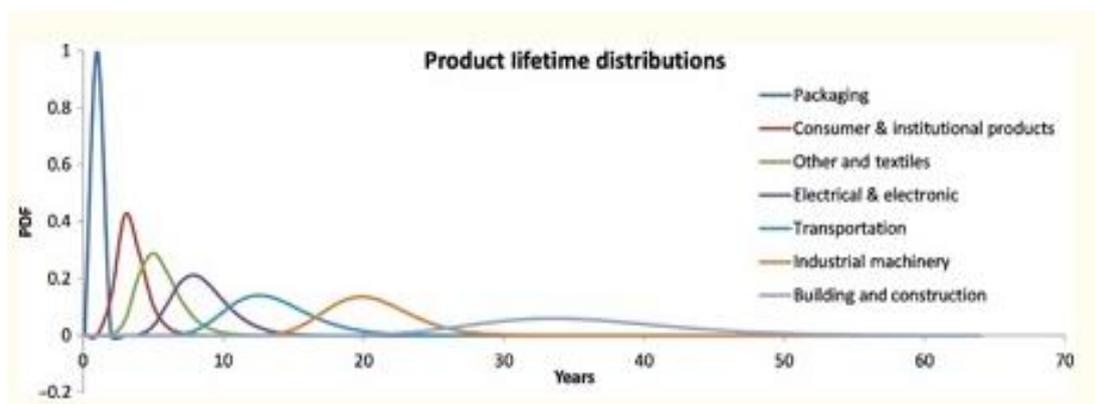


**Figura 2. Producción mundial anual de plásticos desde el año 2012 a 2019.** Fuente: Elaboración propia, Quezada, F. (2021).

A pesar de la gran comodidad y los múltiples usos que poseen los plásticos la elevada producción de estos ha llevado a considerar la enorme amenaza a la salud ambiental mundial. En 2015, se estimaron que alrededor de 407 Mt de plásticos primarios, es decir, plásticos fabricados a partir de materiales vírgenes, comenzaron su fase de uso, mientras que 302 Mt dejaron de usarse, y, por tanto, se eliminaron. De este modo en 2015 se lograron incorporar 105 Mt al stock de plásticos en uso (25).

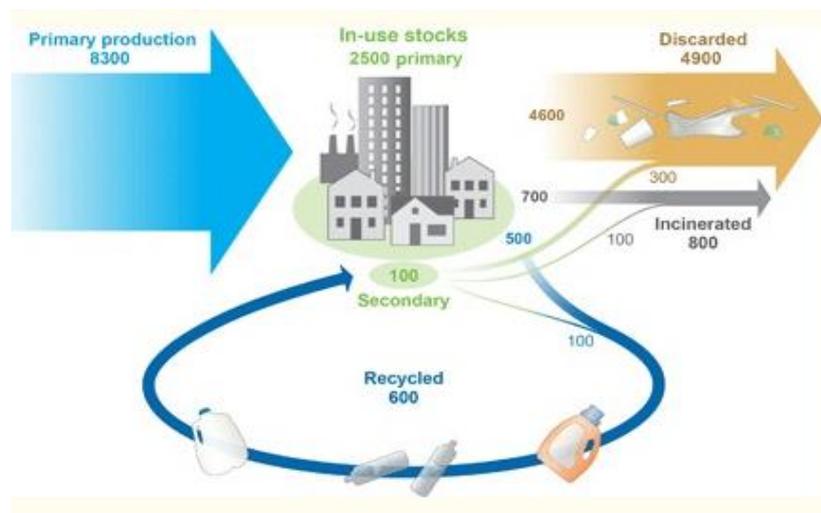
La mayor parte de los plásticos producidos se pueden atribuir a materiales de un solo uso, como lo son los plásticos utilizados para el embalaje, tales como, las bolsas, las cuales en su mayoría dejan de utilizarse el mismo año de su producción. En 2015, alrededor de 150 Mt (42%) de plásticos primarios destinaron su uso como embalaje, mientras que 65 Mt (19%) se destinaron como materiales de construcción, la diferencia está en que estos últimos dejan de utilizarse después de varias décadas luego de su producción (25).

Geyer y colaboradores en 2017 (25), demostraron que la vida útil de los plásticos es variable, la cual oscila entre menos de 1 año (plásticos y envases de un solo uso) hasta varias décadas (como materiales de construcción) lo cual se observa en la Figura 3.



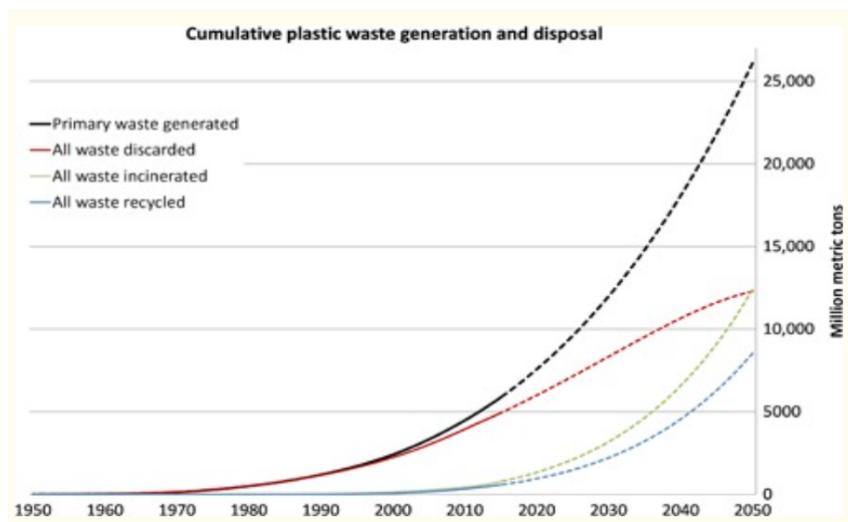
**Figura 3. Distribución de la vida útil de los plásticos para ocho sectores de uso industrial.** Tomado de: (Geyer, R y col. 2017) (25).

Entre 1950 y 2015, la generación acumulada de residuos plásticos primarios y reciclados alcanzó los 6300 Mt, de los cuales, un 12% (800 Mt) se incineraron y solo un 9% (600 Mt) se recicló, de los cuales solo un 10% (60 Mt) fueron reciclados más de una vez. Como consecuencia el 79% de todos los plásticos jamás producidos, es decir, alrededor de 4900 Mt se descartaron y se acumularon de igual forma en el medio ambiente natural (Figura 4). En 2017, se estimó que el total de todos los plásticos jamás producidos alcanzó las 8300 Mt, de las cuales solo un 30% se encontraba en uso, es decir, alrededor de 2500 Mt (25).



**Figura 4. Producción, uso y destino del total de plásticos producidos entre 1950 y 2015 (en millones de toneladas métricas).** Tomado de: (Geyer, R. et al. 2017) (25).

Los datos de producción de plásticos a lo largo de su historia han seguido una fuerte tendencia temporal. Suponiendo que la producción de plásticos continúa esta tendencia, la humanidad habrá producido alrededor de 26000 Mt de resinas, 6000 Mt de fibras y 2000 Mt de aditivos para el año 2050. Además, si los patrones de uso del plástico son consistentes en el tiempo y se proyectan las tendencias actuales de gestión de desechos, 12000 Mt plásticas se habrán incinerado, 9000 Mt reciclado y 12000 Mt se habrán descartado en vertederos o en el ambiente natural para esa fecha. (Figura 5) (25).

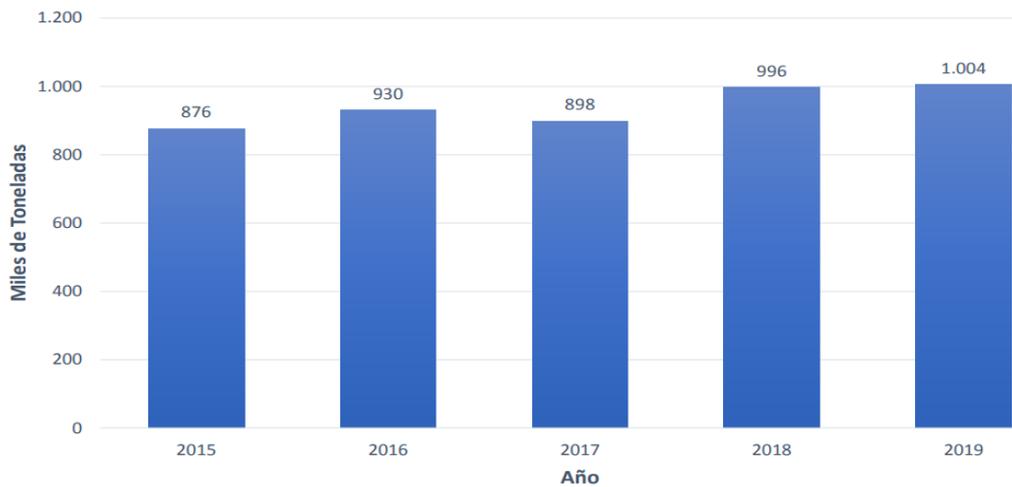


**Figura 5. Generación y eliminación acumulada de residuos plásticos (en millones de toneladas métricas).** Las líneas continuas muestran datos desde 1950 a 2015 y líneas discontinuas muestran proyecciones hasta 2050. Tomado de: (Geyer, R. et al. 2017) (25).

#### 1.4.1. Producción de plásticos en Chile

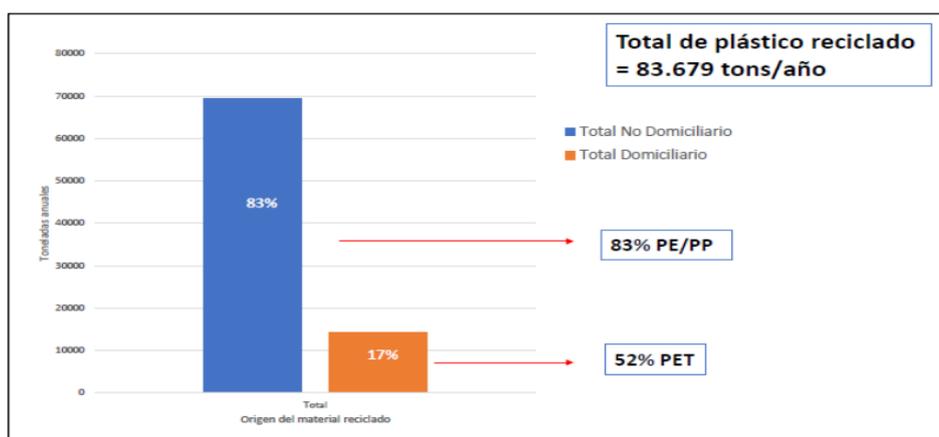
La masiva producción de plásticos esta instaurada por todo el mundo y Chile no es la excepción, este se encuentra en el segundo lugar en Latinoamérica de producción per cápita de basura por día (1,15 kg de basura/día), donde se estima que a partir de este consumo aproximadamente un 12% corresponde a plásticos de todo tipo, es decir, alrededor de 138 gramos/día, los cuales, si son convertidos en equivalentes plásticos, corresponderían a alrededor de 17 bolsas de plástico tipo camiseta (26).

Según los datos entregados por la Asociación Gremial de industriales del plástico (ASIPLA), entre los años 2015-2019 se observa un crecimiento en el consumo aparente de plásticos en Chile a excepción de 2017, en el cual hubo un decaimiento en su uso en aproximadamente un 3% con relación a 2016. Sin embargo, en el año 2019 se alcanzó un consumo aparente de 1004431 toneladas plásticas, lo que representó un incremento de aproximadamente un 11% con relación a 2017 (27) (Figura 6).



**Figura 6. Consumo aparente de plásticos en Chile.** Tomado de: (ASIPLA, 2019) (27).

Lo preocupante de esta situación además de la gran cantidad de plásticos producidos es que en Chile la tasa de reciclaje es bajísima en comparación a lo que se logra a nivel mundial. China en 2014 tuvo una tasa de reciclaje de un 25%, mientras que en Europa la tasa de reciclaje fue de un 30% (25), situación muy distinta a Chile en el cual solo un 8,5% del plástico que se ocupa se recicla, lo que para el año 2018 supuso un total de 83679 toneladas al año. Si esto se segmenta por valorización de residuos no domiciliarios y domiciliarios, los primeros están compuestos principalmente por PE/PP (83%) y los segundos por PET (52%) (27), lo cual se logra apreciar en la Figura 7.



**Figura 7. Tasa de reciclaje de plástico de Chile en 2018.** Tomado de: (ASIPLA, 2018-2019) (27).

## 1.5. Degradación de los plásticos

La degradación se define como cualquier cambio indeseable en las propiedades del polímero como resultado de factores físicos, (luz, calor, humedad) químicos o biológicos, que ocurren posteriormente a su uso e inducen cambios en las propiedades del polímero debido a reacciones físicas, químicas o biológicas en el mismo, dando como resultado la escisión de sus enlaces y transformaciones químicas. Esto se puede apreciar en cambios en las características mecánicas, ópticas, agrietamiento, erosión y/o decoloración de los plásticos. Dentro de las principales formas en las que se puede degradar un plástico se encuentra: degradación térmica, química, biológica y fotodegradación (8).

- **Degradación térmica:** La degradación térmica es definida como “el deterioro molecular como resultado del sobrecalentamiento”, se inicia cuando el plástico es expuesto a elevadas temperaturas (generalmente a más de 200°C), momento en el cual comienza a experimentar cambios químicos, implicando generalmente cambios en el peso molecular del plástico (asociado a la descomposición en pequeños fragmentos como radicales libres, iones libres, H, CO, etc.) y cambios típicos como la reducción de ductilidad y fragilidad, cambios de color, agrietamiento, etc. (8).
- **Degradación química:** Se refiere exclusivamente a procesos inducidos por agentes químicos (ácidos, bases, solventes, gases reactivos, etc.) que entren en contacto con los polímeros. Los plásticos son susceptibles a la reacción química de sus componentes por separados como a la desintegración de su estructura básica, esto va a depender en gran medida del tipo de polímero y de la agresividad de la sustancia química. En algunos casos puede ocurrir una disolución completa (como el polietileno en benceno), pero generalmente la sustancia química tiene una solubilidad limitada (como la acetona en el poliestireno), ocasionando cambios dimensionales e hinchamiento del plástico (28).

- **Biodegradación:** Es el proceso mediante el cual los organismos vivos como hongos y bacterias degradan tanto a plásticos naturales, como sintéticos. Los plásticos se biodegradan aeróbicamente en la naturaleza, anaeróbicamente en sedimentos y rellenos sanitarios, y en parte aeróbica y anaeróbicamente en compost y suelo. Generalmente la descomposición de polímeros grandes requiere de varios microorganismos diferentes, uno de los cuales descompone el polímero en sus monómeros constituyentes, otro puede usar los monómeros y excretar compuestos de desecho más simples como subproductos y otro es capaz de usar los desechos excretados (8).
- **Fotodegradación:** Se relaciona con la capacidad de los polímeros de absorber la parte dañina de la radiación solar troposférica. En esta se incluye la radiación UV-B (295-315 nm) y radiación UV-A (315-400 nm) responsables de la fotodegradación directa (fotólisis, fotooxidación); la parte visible de la luz solar (400-760 nm) que permite la degradación polimérica por calentamiento; y la radiación infrarroja (760-2500 nm) mediante oxidación térmica (8).

## 1.6. Impacto de los plásticos en el medio ambiente

Desde que comenzó el auge del plástico en 1950 los plásticos han ido aumentando paulatinamente su producción, la cual en la actualidad supera los 8300 millones de toneladas acumuladas, con lo cual innumerables desechos plásticos se han ido acumulando en entornos terrestres, mar abierto, profundidades del mar y en las islas más remotas. La acumulación de estos desechos plásticos ha sido reconocida como un problema generalizado en todo el mundo, y lo que surgió en un comienzo como un problema estético de ciudades o ecosistemas, se está convirtiendo en un problema mucho mayor siendo causa de asfixia y enredo de innumerables especies de vida silvestre y marinas (29). Particularmente la contaminación de los ecosistemas marinos ha sido advertida desde la década de 1990 y en la actualidad se estima que alrededor de 150 millones de toneladas plásticas se acumulan de los océanos (30). Diversos autores indican que hasta un 80% de los desechos en el medio marino puede ser atribuidos a diversas fuentes

terrestres (vertederos, aguas residuales sin tratar, escombros generados por el viento y basura humana), mientras que el 20% proviene de barcos, lo que se traduce en 636000 toneladas de basura plástica al año solamente producidas por barcos y cruceros (31, 32). Si no se realizan acciones que limiten y protejan de la llegada de los miles de toneladas anualmente a los ecosistemas marinos, se estima que 1 tonelada de plástico corresponderá a cada 3 toneladas de pescado para 2025 y para 2050 se espera tener más plástico que pescado (en peso neto) (30). Además, si no se toman medidas para reducir la cantidad de plásticos que ingresan en el mar, según extrapolaciones de cifras actuales se sugiere que alrededor de 250 millones de toneladas persistirán en los océanos para el año 2025 (33), mientras que, se estima que la cantidad de plásticos que ingresan al océano habrá duplicado su cifra actual en 2030 y cuadruplicado en 2050 (30).

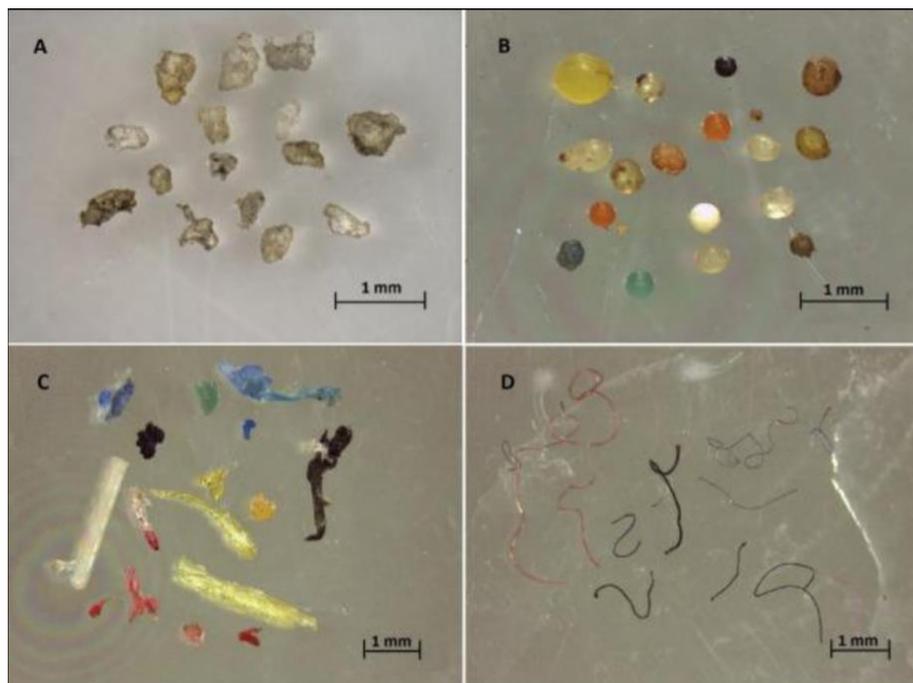
Es por esto, que reducir los millones de toneladas de desechos plásticos que se producen cada año debe ser un requisito esencial para poder evitar la contaminación tanto de los ecosistemas terrestres como marinos, ya que estas simplemente terminan en vertederos, sin embargo, el plástico persiste en los vertederos, ya que la durabilidad del plástico garantiza que donde quiera que este se encuentre no logre desaparecer, acumulándose y convirtiéndose en escombros (29). Además, ninguno de los plásticos que se producen en forma masiva se biodegradan significativamente, sin embargo, la luz solar debilita estos materiales y provoca su fragmentación en partículas que alcanzan tamaños muy pequeños que oscilan entre los micrómetros y milímetros de tamaño los cuales se sabe que tienen un fuerte impacto en ecosistemas marítimos y terrestres (25).

## **2. MICROPLÁSTICOS**

Como se mencionó anteriormente, mundialmente cada año son producidas más de 320 millones de toneladas de plásticos, gran parte de estas toneladas logran acumularse en hábitats marinos y ecosistemas terrestres de todo el mundo y dado que los plásticos demoran mucho en biodegradarse estos pueden persistir durante siglos en estos ambientes. Thompson, R. fue uno de los primeros científicos en comenzar a estudiar la presencia de partículas de plásticos en los océanos, poniendo especial énfasis en las partículas más pequeñas, incluidas aquellas que no se lograban apreciar a simple vista que él sugería que derivaban de plásticos de mayor tamaño y las cuales muchas veces lograban pasar desapercibidas, a estas pequeñas partículas de plástico las acuñó con el nombre de microplásticos. A través de este estudio, Thompson y sus colaboradores pretendían demostrar que no solo los plásticos de gran tamaño lograban acumularse en los océanos, sino que, los fragmentos microscópicos de plásticos mejor denominados microplásticos estaban muy bien diseminados por todo el océano y lograban acumularse en el hábitat marino llegando a ser ingeridos por los organismos que allí habitaban. Mediante este estudio lograron cuantificar la abundancia de microplásticos en diferentes sedimentos de playas y estuarios en Reino Unido, donde encontraron que estos microplásticos estaban hechos de diferentes polímeros, tales como, polietileno, polipropileno, poliamida (nylon), poliéster, polietileno, polimetacrilato, entre otros, los cuales tienen un uso muy extendido, entre los cuales se incluye la ropa, dejando en manifiesto el amplio espectro de extensión y de potencial contaminación de los microplásticos (34).

### **2.1. ¿Qué son los microplásticos?**

El término microplástico abarca una amplia gama de partículas plásticas de diferente tamaño y forma, que varían desde los 5 mm aproximadamente (como por ejemplo gránulos de resina virgen) hasta unos pocos micrómetros (usualmente hasta 1  $\mu\text{m}$ ) (Figura 8), los que generalmente logran pasar desapercibidos para el ojo humano (6).



**Figura 8. Diferentes tamaños y formas de los microplásticos.** Tomado de: (Correa, J. 2018) (35).

Los microplásticos son descritos como microplásticos primarios o secundarios, para lograr distinguir de la fuente de la que proceden (Tabla 2). Se les llama microplásticos primarios a los microplásticos que han sido diseñados y fabricados a propósito para una variedad de usos, ya sea, pinturas y adhesivos, aplicaciones agrícolas, exfoliantes, jabones, limpiadores, gránulos de resina de preproducción, microperlas en los cosméticos, pasta de dientes, polvos para recubrimiento de textiles, entre otros. Por otro lado, los microplásticos secundarios, son aquellas pequeñas piezas plásticas que no se producen intencionalmente, sino que se originan producto de la degradación o fragmentación de artículos plásticos de mayor tamaño, mediante procesos mecánicos, degradación biológica como los rayos UV, fragmentación fotolítica y/o fuerzas físicas. Estos se pueden formar durante el uso del producto, por ejemplo, las microfibras que se desprenden de la ropa producto del lavado o desgaste propio de la ropa o las partículas de desgaste de los neumáticos. Los microplásticos secundarios pueden provenir de diversas fuentes que contienen plásticos, como botellas de bebidas, bolsas, objetos electrónicos, materiales de construcción, envasado de alimentos, redes de pesca, pinturas y adhesivos, materiales aislantes, entre otras fuentes (36, 37).

**Tabla 2. Principales fuentes de Microplásticos primarios y secundarios**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Microplásticos Primarios</b>   | <b>Cremas exfoliantes</b>                         |
|                                   | <b>Pasta de dientes</b>                           |
|                                   | <b>Jabones</b>                                    |
|                                   | <b>Polvo de recubrimiento de textiles</b>         |
|                                   | <b>Pinturas</b>                                   |
|                                   | <b>Aplicaciones agrícolas</b>                     |
| <b>Microplásticos Secundarios</b> | <b>Fibras desprendidas de textiles sintéticos</b> |
|                                   | <b>Desgaste de neumáticos</b>                     |
|                                   | <b>Botellas plásticas</b>                         |
|                                   | <b>Bolsas</b>                                     |
|                                   | <b>Envasado de alimentos</b>                      |
|                                   | <b>Materiales de construcción</b>                 |
|                                   | <b>Plástico proveniente de residuos orgánicos</b> |
|                                   | <b>Redes de pesca</b>                             |

Fuente: Elaboración propia. Quezada, F. (2021).

Existen también los denominados nanoplásticos definidos como partículas que tienen un tamaño inferior a 1  $\mu\text{m}$ , los cuales son fabricados para ser usados en recubrimientos en polvo, pinturas y medicamentos; generados como subproducto de la fabricación de plásticos y la impresión 3D o también formados producto de la fragmentación prolongada de plásticos de mayor tamaño (38).

Dentro de los principales inconvenientes asociadas a la exposición frente a estas pequeñas partículas plásticas, es que se ha comprobado la capacidad de los micro y nanoplásticos de poder adsorber y concentrar contaminantes hidrófobos (HOC), como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), pesticidas organoclorados y bifenilos policlorados (PCB) en un alto grado (1). También son capaces de acumular metales pesados, como el cadmio, zinc, níquel y plomo (39, 40). Incluso, producto del proceso de fabricación, pueden albergar aditivos químicos endógenos que son susceptibles de lixiviarse al medio externo, ya que estos aditivos no se logran unir químicamente a la matriz del polímero plástico. Existe además la posibilidad de que estas sustancias químicas intrínsecas siguiendo un gradiente de concentración se muevan en la superficie de los microplásticos a medida que estos se siguen fragmentando, aumentando la posibilidad de que se desprendan y se puedan liberar durante su ingestión y transferirse al tejido cercano (41, 42). Incluso, el solo hecho de abrir un envase plástico genera la liberación de microplásticos (43).

Por tanto, dado el diverso repertorio de contaminantes que los microplásticos logran albergar, estos son considerados como vectores de contaminación que pueden generar posibles efectos adversos para la salud (1).

## **2.2. Caracterización de los microplásticos**

Los microplásticos son muy diversos, estos proceden de una gran variedad de fuentes, presentan una amplia gama de tamaños, formas, colores, están hechos de una gran variedad de polímeros y pueden albergar un conjunto diverso de productos químicos. Es por esto que se debe considerar a los microplásticos como cualquier otra clase de contaminantes ya conocidos, y de esta manera poder clasificarlos para poder determinar las fuentes de las que proceden; como logran ingresar en los ecosistemas y organismos, y sus mecanismos de toxicidad (44).

### 2.2.1. Formas de los microplásticos

Los microplásticos presentan muchas formas, las cuales son utilizadas para poder asignarlos a una categoría común, permitiendo de esta manera establecer la fuente de la que procede (45). Los investigadores comúnmente designan entre 4 a 7 categorías definidas por la forma del microplástico, que incluyen fibra, haz de fibras, fragmento, esfera (o cordón), pellet (o gránulos), película y espuma (Tabla 3). Estas diferentes categorías permiten a los investigadores tener un indicio del origen o fuente de estos microplásticos, ya que se conoce con anticipación que ciertas formas tienen mayor o menor facilidad de desprenderse de ciertos productos. Por ejemplo, las fibras y haces de fibras tienden a desprenderse con mayor facilidad de la ropa, tapicería o las alfombras; los pellets se asocian generalmente con materias primas industriales; las esferas son atribuidas al uso de microperlas de productos para el cuidado personal o depuradores industriales; y finalmente la espuma generalmente deriva de productos de espuma de poliestireno expandido (44).

**Tabla 3. Características de las distintas formas de microplásticos.** Tomado y adaptado de: (Rochman, C. 2019) (44).

|   | <b>Características</b>   |
|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Fibras:</b><br/>Las fibras poseen una gran variedad de colores, son flexibles, presentan el mismo grosor en todas partes y sus extremos están bien cortados, puntiagudos o deshilachados. Generalmente son extensibles y resistentes a la rotura y su durabilidad depende del tipo de material y su estado de degradación.</li> </ul>              |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Haces de fibras:</b><br/>Es una masa que comprende 20 o más fibras individuales enrolladas firmemente que no se pueden desenredar. Este tipo de clasificación se efectúa solo cuando sea demasiado difícil la cuantificación de las fibras individuales o cuando el desenrollamiento de la masa pueda provocar la rotura de las fibras.</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Fragmentos:</b></li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>Son partículas plásticas con una estructura rígida. Pueden ser redondos, subredondos, angulares o subangulares y en algunos casos con forma irregular. No siempre son igualmente gruesos y pueden parecer torcidos o rizados.</p>   |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Esferas:</b><br/>Las esferas tienen una forma redonda con superficies lisas y por lo general, su tamaño varía entre 100 <math>\mu\text{m}</math> y 2 mm.</li> </ul>  |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Pellets:</b><br/>Los pellets suelen tener forma redondeada o cilíndrica y son similares a las esferas, pero tienden a ser más grandes, su tamaño oscila entre los 3 y 5 mm. Tanto las esferas como los pellets pueden ser de cualquier color.</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Película:</b><br/>Son partículas planas, delgadas y maleables. Tienen la capacidad de doblarse o arrugarse sin romperse fácilmente. Las películas son parcial o totalmente transparentes, aunque también existen en una variedad de colores.</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Espumas:</b><br/>Las espumas son suaves, comprimibles y con forma de nube. Generalmente son blancas y/u opacas, pero pueden ser de cualquier otro color.</li> </ul>  |

### 2.2.2. Colores de los microplásticos

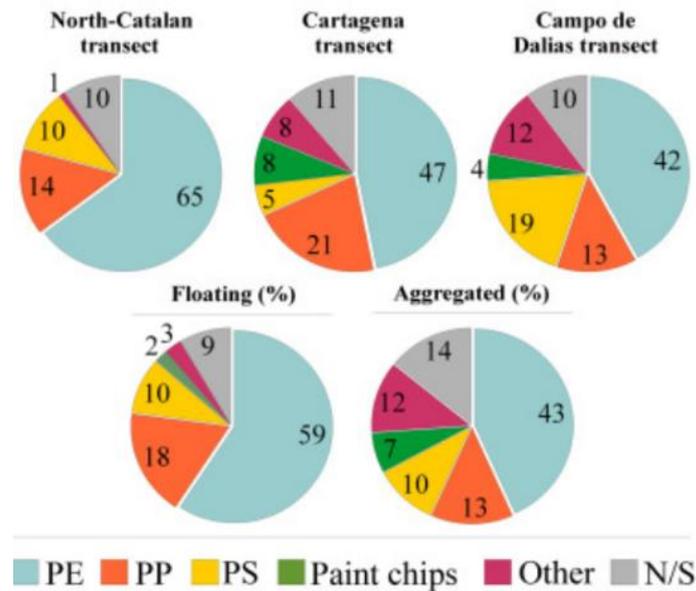
Los microplásticos no son las únicas partículas coloreadas que se encuentran en el medio ambiente, por tanto, el color de los microplásticos puede apoyar su identificación visual y discriminación de otros componentes de muestras ambientales (46).

Estos generalmente se agrupan en diferentes clases de colores, las cuales han sido determinadas según el porcentaje de abundancia en las muestras estudiadas, por ejemplo,

azul, verde, rojo, rosado, naranja, amarillo, negro, blanco o traslucidos (47). A partir de estos colores, se puede dar una identificación preliminar de la composición del microplástico, ya que generalmente microplásticos claros y transparentes son atribuidos al polipropileno (PP), microplásticos blancos al polietileno (PE) y colores opacos al polietileno de baja densidad (LDPE) (48). También puede ser utilizado como un indicativo de la fuente de procedencia y del tiempo de permanencia en la superficie del mar o en la intemperie, debido al oscurecimiento o al amarilleo de las partículas asociado al grado de fotoxidación o envejecimiento, por ejemplo, los pellets (gránulos) pigmentados pierden su color original y se vuelven más claros (47).

### **2.2.3. Composición de microplásticos**

La composición de microplásticos ha sido descrita por varios autores. Uno de ellos es un estudio realizado por William, P. y colaboradores en 2019, donde encontraron que el polietileno (PE) de alta y baja densidad, polipropileno (PP) y poliestireno (PS), representaban los microplásticos más prevalentes en las aguas costeras del mediterráneo con un 54,5%, 16,5% y 9,7% respectivamente del total de microplásticos encontrados. Le siguieron en menor proporción la categoría de “otros polímeros”, entre los que se incluía el nylon, poliuretano (PUR), tereftalato de polietileno (PET), etileno-acetato de vinilo (EVA), cloruro de polivinilo (PVC), polímeros de estireno (ABS) y polímeros fluorocarbonados con un 5,5% y astillas de pintura con un 3,5% (49) (Figura 9).



**Figura 9. Porcentaje de abundancia de microplásticos en aguas costeras del Mediterráneo.** Tomado de: (William, P. 2019) (49).

Por otro lado, Li, Y. y colaboradores en 2020, investigaron la distribución de microplásticos en aguas superficiales y sedimentos en el río Yangtze, el cual se considera el mayor contribuyente de plástico al océano en estudios de modelos globales (50). En este estudio lograron identificar once tipos de polímeros que conformaban los microplásticos: polietileno (PE), polipropileno (PP),  $\alpha$ -celulosa, tereftalato de polietileno (PET), acetato de celulosa (CA), poliamida (PA), polibuteno (PB), polimetilmetacrilato (PMMA), celofán, poliuretano (PU) y etileno/acrilato de etilo (EEA). De los cuales el microplástico predominante en el agua superficial estaba compuesto de PE (37,3%) y el del sedimento fue PP (28,6%) (51).

Estos resultados indican que los microplásticos que se han encontrado en un mayor porcentaje de abundancia en océanos y estuarios alrededor del mundo coinciden con los tipos de plásticos mayormente producidos en el mundo, es decir, polipropileno (PP), polietileno de baja densidad (LDPE) y polietileno de alta densidad (HDPE), los cuales representaron un 19,3%, 17,5% y 12,2% del total de la producción mundial de plásticos en 2018, respectivamente (16).

#### **2.2.4. Reservorio de aditivos químicos**

El plástico a menudo se describe como un material inerte, sin embargo, estos son capaces de albergar una gran cantidad de productos químicos en su estructura como monómeros, oligómeros y aditivos. Estos aditivos comúnmente son añadidos a los plásticos durante su producción, alterando de forma significativa su peso neto (en algunos casos los ftalatos, que son utilizados para alterar las propiedades de los plásticos, pueden aumentar hasta el 50% del peso total de un plástico, como ocurre en el caso de materiales hechos con PVC) (44). Particularmente en el caso de los microplásticos, los aditivos plásticos/lixiviados constituyen en promedio un 4% del peso neto de este (52) y se clasifican en diversas categorías según su función, dentro de las que encontramos: plastificantes, colorantes, refuerzos o rellenos, retardadores de llama y estabilizadores (Tabla 4) (53). Los plastificantes como el ftalato, permiten transformar plásticos duros y vitreos a plásticos blandos y gomosos; los colorantes son utilizados para colorear el plástico; los refuerzos o rellenos se utilizan para mejorar las propiedades mecánicas del plástico como su resistencia; los retardantes de llama son utilizados para disminuir la flamabilidad de los plásticos y su aplicación se da principalmente para materiales de construcción o electrónica; y finalmente los estabilizadores aumentan la longevidad y estabilidad del plástico (44).

**Tabla 4. Clasificación de aditivos utilizados en los plásticos.** Tomado y adaptado de: (Hahladakis, J. 2018) (53).

| <b>Categoría</b>     | <b>Rango de cantidad típico (% p/p)</b> | <b>Tipo de sustancias</b>   | <b>Propiedades</b>                   |
|----------------------|---|---|--------------------------------------|
| Plastificantes       | 10-70                                   | Ftalato de bencilbutilo (BBP), ftalato de bis (2-etilhexilo) (DEHP), ftalato de bis (2-metoxietilo) (DMEP), ftalato de dibutilo (DBP), ftalato de dipentil (DPP), adipato de di- (2-etilhexilo) (DEHA), di-octiladipato (DOA), ftalatos de dietilo (DEP), ftalato de diisobutilo (DiBP), etc. | Aumentan la plasticidad.             |
| Colorantes           | 0,01-10                                 | -Solubles (azocolorantes)<br>-Pigmentos orgánicos (diacetato de cobalto)<br>-Pigmentos inorgánicos (compuestos de cadmio, cromo, plomo).  | Colorean el plástico                 |
| Rellenos             | Hasta 50                                | Carbonato de calcio, arcilla, óxido de zinc, brillo, polvo de metal, polvo de madera, amianto, sulfato de bario, microesferas de vidrio, tierra silíceas.   | Mejoran las propiedades mecánicas.   |
| Retardantes de llama | 3-25                                    | Parafinas cloradas de cadena corta, media y larga (SCCP / MCCP / LCCP); ácido bórico; éteres de difenilo polibromados (PBDE); decabromodifeniletano; tetrabromobisfenol A.  | Disminuyen la flamabilidad           |
| Estabilizadores      | 0,05-3                                  | Bisfenol A (BPA), hidroxitolueno butilado (BHT), 2-3-t-butil-4 hidroxianisol (BHA), etc.  | Aumentan la longevidad y estabilidad |

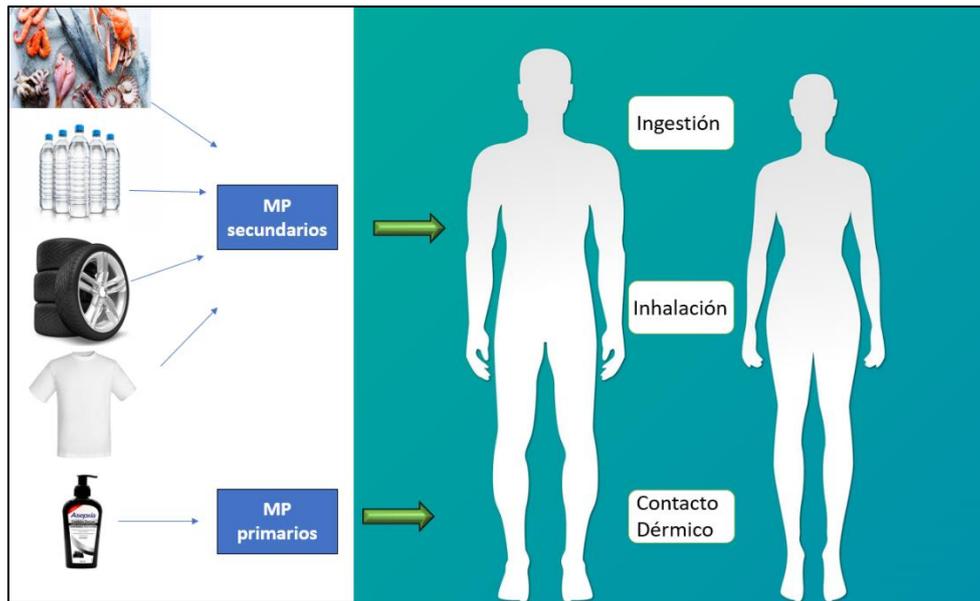
Además de aditivos adquiridos durante su producción, los microplásticos dado su pequeño tamaño y la alta relación superficie/volumen, cuando se encuentran en la naturaleza tienen la capacidad de adsorber diferentes tipos de contaminantes como contaminantes orgánicos persistentes (COP), tales como, bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos y diclorodifeniltricloroetano (DDT). También son capaces de adquirir metales pesados (Cd, Cr, Cu, Zn, Sb, Al, Br, Hg, As, Sn, Ti, Co, Ba,

Mn) y albergar patógenos, tales como, *Vibrio* spp. adsorbido en la superficie de las partículas (54-58).

### **2.3. Vías de exposición a microplásticos**

Los microplásticos están siendo un grave problema de contaminación ambiental, esto hace que se conviertan en un riesgo para la salud humana cuando existe una exposición constante hacia estos. Por tanto, evaluar los niveles de exposición, las cargas actuales y descubrir todas posibles fuentes de donde surgen los microplásticos es fundamental para conocer los mecanismos de toxicidad, los efectos que pueden provocar en la salud y evitar que estos logren ingresar al organismo.

Se han reportado presencia de microplásticos en diversos alimentos de consumo humano, dentro de los que se incluyen diversas fuentes de mariscos, azúcar, sal, miel, alcohol, agua embotellada y agua corriente, y se ha encontrado la presencia de microplásticos en muestras de aire. Además, recientemente se ha incorporado la vía dérmica como una posible vía de contaminación por microplásticos, por tanto, puede producirse una exposición a microplásticos a través de la dieta, inhalación o contacto dérmico (Figura 10) (59-61).



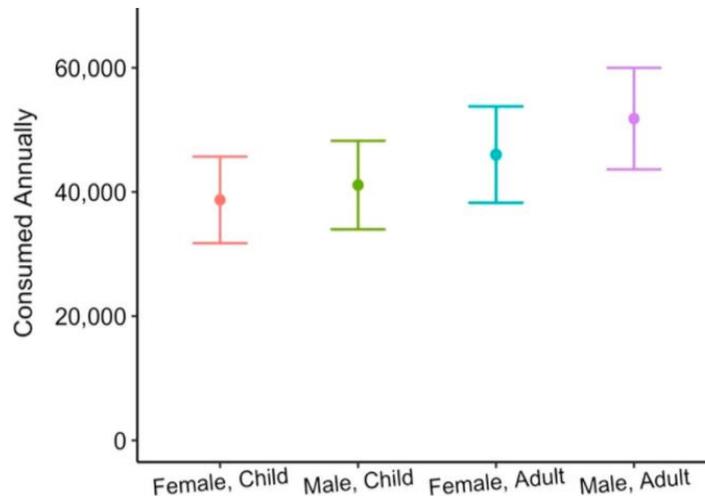
**Figura 10. Vías de exposición a microplásticos.** Tanto microplásticos primarios (como en jabones exfoliantes) como microplásticos secundarios (fuente en mariscos, botellas de agua, desgaste de neumáticos, fibras de ropa) se absorben por ingestión, inhalación y posiblemente por contacto dérmico. Fuente: Elaboración propia. Quezada, F (2021).

### 2.3.1. Exposición por ingestión de microplásticos

En un estudio realizado por Cox, K. y colaboradores en 2019 (59), se realizó una revisión exhaustiva de la literatura entre los años 2013-2018 donde se detallan las concentraciones de microplásticos en diversos alimentos de uso diario según diversos autores, en combinación con datos provenientes de la dieta estadounidense del año 2019 se estimaron las concentraciones promedio de microplásticos que se alcanzan en estos alimentos, dentro de los que se incluyen el alcohol, agua embotellada, miel, mariscos, azúcar, sal, agua de grifo, obteniéndose las siguientes concentraciones: Alcohol= 32,27 MP/L; agua embotellada= 94,37 MP/L; agua de grifo= 4,23 MP/L; mariscos= 1,48 MP/g; azúcar= 0,44 MP/g; miel= 0,10 MP/g; sal= 0,11 MP/g.

A partir de estas concentraciones, estimaron que el consumo promedio diario de microplásticos es de 113, 142, 106 y 126 MP para niños, adultos, niñas y adultas respectivamente. Por lo tanto, estimaron que la cantidad aproximada de microplásticos

que ingresan al organismo anualmente mediante el consumo indirecto de alimentos contaminados es aproximadamente 41000, 52000, 39000 y 46000 MP según el grupo etario respectivo (59) (Figura 11).



**Figura 11. Ingesta total anual de microplásticos para niñas, niños, adultas y adultos a partir de alimentos de consumo común.** Tomado de: (Cox, K. 2020) (59).

En base a estos datos entregados, es posible concluir que existen diversos alimentos que forman parte de la dieta normal de muchas personas se encuentran contaminados por microplásticos. Por lo que conocer las principales fuentes de contaminación por ingestión en el ser humano es de vital importancia para comprender la magnitud de exposición hacia las personas, dentro de estas encontramos las siguientes.

- **Mariscos**

Debido a la alta tasa de contaminación por microplásticos en el medio marino, es de esperar que una de las principales rutas de exposición humana hacia los microplásticos es a través del consumo de mariscos, los cuales conforman un componente dietético esencial, ya que proporcionan aproximadamente el 20% de la ingesta de proteína animal a casi 3000 millones de personas en todo el mundo. De hecho, se cree y existen evidencias de que los mariscos son la fuente más importante de exposición alimentaria a los microplásticos en la actualidad, esto se puede comprender de mejor forma al conocer la

forma de alimentación de algunos mariscos, como es el caso de los bivalvos, los cuales se alimentan bombeando grandes volúmenes de agua dentro de sus conchas, reteniendo numerosas partículas en suspensión en sus branquias para su posterior ingestión, esto indica que están expuestos constante y directamente a los microplásticos (1, 62).

En china se produce más del 60% del volumen mundial de acuicultura, lo que coincide con el lugar donde existe el mayor traspaso de plástico desde fuentes terrestres al medio marino (63), en consecuencia, se han encontrado grandes volúmenes de microplásticos en las playas que alcanzan concentraciones de 8720 MP/ Kg de sedimento, que incluyen diferentes tipos de plásticos, dentro de los que se encuentran el tereftalato de polietileno (PET), poliestireno (PS) y partículas de PE (64). Además de china existen otros países como Canadá y Bélgica donde se han estudiado las partículas de microplásticos presentes en mariscos. En un estudio realizado en Bélgica por Van, L. en 2014, se recuperaron microplásticos de mejillones cultivados y ostras del pacífico, los cuales se sometieron a un proceso de depuración durante tres días, obteniéndose que incluso luego de tres días de depuración, las partículas de microplásticos permanecieron en los bivalvos, sugiriendo la alta capacidad de los microplásticos para persistir en los mariscos. A partir de estos resultados se estimó que el consumidor promedio de mariscos en Europa puede ingerir hasta 11000 MP por año (65).

- **Pescado**

De manera similar a los mariscos, el pescado proporciona el 15% de la ingesta de proteína de origen animal a aproximadamente 4300 millones de personas. La capacidad de los peces de lograr captar los microplásticos ha sido demostrada e informada ampliamente mediante estudios de laboratorio e *in situ* (66, 67). Sin embargo, la presencia de microplásticos en el tracto gastrointestinal (TGI) de los peces no proporciona la evidencia suficiente para demostrar que existe una exposición directa para los seres humanos, ya que este órgano generalmente no se consume. Aunque existe la posibilidad de lixiviación y acumulación de contaminantes en el tejido comestible posterior a la ingestión de los microplásticos. Además, existe evidencia de absorción de partículas de

látex de 1  $\mu\text{m}$  en la trucha arcoíris, las cuales lograban persistir en las células epidérmicas y subdérmicas de la piel y en los fagocitos subyacentes a la superficie bronquial (1). Esto demuestra que el consumo de la piel del pescado o del tejido bronquial, podría representar una vía directa de exposición humana a los microplásticos.

- **Miel y Azúcar**

Se ha detectado la presencia de fibras sintéticas (mínimo 40  $\mu\text{m}$  de longitud) y fragmentos (10 a 20  $\mu\text{m}$  de tamaño principalmente) en la miel y azúcar. En este estudio se encontró un promedio de 174 fibras y 8 fragmentos/kg de miel (de un máximo de 660 fibras y 38 fragmentos/ kg de miel) y un promedio de 217 fibras y 32 fragmentos/kg de azúcar (de un máximo de 388 fibras y 270 fragmentos/kg de azúcar) (68).

Existe la hipótesis de que la contaminación de la miel se debe a que los microplásticos se encuentran en el aire. En apoyo a esta afirmación autores han informado la presencia de 18 fibras y 4 fragmentos/L de lluvia durante eventos de precipitación. Si están en el aire, los microplásticos pueden depositarse en las flores y el follaje pudiendo incorporarse al polen, donde las abejas los transportarían hacia la colmena. En apoyo a esta hipótesis, se ha informado la presencia de fibras en las flores (68).

- **Sal**

La sal de mesa se puede extraer de mares, rocas o lagos salados, en donde diversos autores coinciden con que la abundancia de microplásticos es mayor en la sal marina en comparación con la sal de roca o la sal de lago (60). En un estudio realizado por Yang, D. y colaboradores en 2015 (69), se recopilaron 15 marcas de sales marinas, de lago y de roca de los supermercados de toda china, y se encontró que el contenido de microplásticos en sales marinas era mucho más alto en comparación con las sales de los lagos y de las rocas, obteniéndose concentraciones de 550-681 partículas/ kg en sales marinas, 43-364

partículas/ kg en sales de lagos y 7-204 partículas/ kg en sales de roca, y los microplásticos que miden 200  $\mu\text{m}$  representaron el 55% del total de microplásticos. Esta diferencia en concentración de microplásticos podría estar vinculado a los distintos niveles de contaminación de cada fuente, siendo mayor en los mares. Esto indicaría que existe un riesgo de contaminación por microplásticos a los humanos por el simple hecho de consumir sal de mesa.

- **Agua potable**

La contaminación por microplásticos en el agua potable solo ha sido investigada por 10 estudios, los cuales abarcaron el agua cruda y tratada de las plantas de tratamiento de agua potable, agua de grifo y agua embotellada de 22 países. Los datos entregados sugieren que las partículas de más de 50  $\mu\text{m}$  se pueden eliminar del agua cruda mediante tratamientos tradicionales de agua potable con una efectividad de hasta un 90%. Sin embargo, se han encontrado concentraciones de microplásticos que varían de 0 MP/L en plantas de tratamiento de agua potable en Noruega y aguas de grifo en Dinamarca y Noruega hasta  $6,3 \times 10^3$  MP/L en agua embotellada de vidrio en Alemania (60).

La llegada de microplásticos al agua embotellada se puede derivar de la cadena de suministro de agua o de productos como tapas y paredes de botellas, los principales materiales que se encuentran son tereftalato de polietileno (PET) y poliéster, coincidiendo que son los principales materiales con los que se fabrican las botellas plásticas; respecto al agua contenida en botellas de vidrio se indica como fuente potencial la abrasión de la tapa de plástico de la botella contra el cuerpo de la botella de vidrio. Esto lleva a pensar que el proceso de envasado del agua es la principal fuente de microplásticos para el agua embotellada (70).

- **Bebidas comerciales**

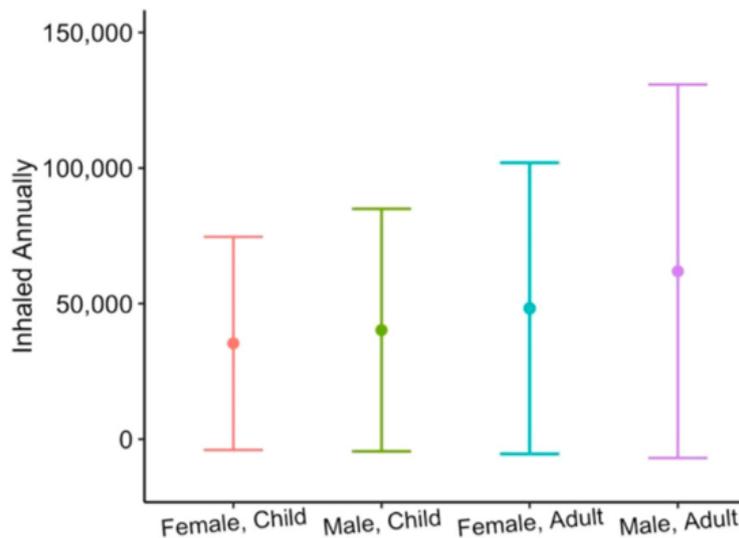
La presencia de microplásticos en las bebidas sin alcohol y energéticas ha sido poco estudiado, el primer estudio realizado ocurrió en el año 2020, en México por Shruti, V. y colaboradores (71), donde se analizó la presencia de estas partículas en las bebidas de distintas marcas reconocidas. Dentro de este estudio las bebidas sin alcohol analizadas fueron 19 y se encontró un promedio de  $40 \pm 24,53$  MP/L, siendo las fibras las más detectadas; mientras que en las bebidas energéticas se analizaron 8 distintas donde se detectó un promedio de  $14 \pm 5,79$  MP/L, siendo las partículas menores a 1 mm las más aisladas seguidas de las fibras.

El origen de estas partículas de microplásticos se puede atribuir a factores asociados a diversos procesos de operación y producción de bebidas, como el uso de una gran cantidad de agua de fuentes desconocidas las cuales pueden contener microplásticos, esta agua es utilizada para los procesos de lavado de las botellas o de las áreas de trabajo; otra posible fuente corresponde a los materiales de embalaje utilizados en la botella y la tapa de esta, debido a que el material principal es el PET que se va degradando lentamente en el tiempo por lo que está constantemente liberando partículas de microplásticos a las bebidas contenidas (71).

### **2.3.2. Exposición por inhalación**

Debido al aumento de la producción de plásticos a nivel mundial, es probable que la cantidad de plásticos que circulen en el medio ambiente también lo haga, por ende, es necesario conocer el riesgo que constituye la inhalación en la contaminación por microplásticos para considerar si esta vía constituye un peligro significativo en la entrada de microplásticos al organismo (1).

Cox, K. y colaboradores en 2019 (59), estimaron la cantidad de microplásticos que pueden ser inhalados diariamente por niños, niñas, adultos y adultas, obteniéndose cantidades de 110, 170, 97 y 132 MP respectivamente. A partir de estos resultados estimaron que aproximadamente 40000, 62000, 35000 y 48000 microplásticos pueden ser inhalados anualmente por los grupos respectivos (Figura 12).



**Figura 12. Partículas microplásticas inhaladas anualmente por niñas, niños, adultos y adultas.** Tomado de: (Cox, K. 2019) (59).

Para comprender de mejor forma el riesgo que representan los microplásticos circulantes en el aire para la salud humana, primeramente se deben comprender las posibles fuentes, concentraciones presentes en el aire y factores involucrados en la dispersión de los microplásticos en el ambiente (72).

- **Fuentes de microplásticos en el aire**

La exposición ambiental a los microplásticos en el aire depende de la distribución de sus fuentes. Se cree que los textiles sintéticos, la erosión de los neumáticos de caucho sintético y el polvo de la ciudad son las fuentes más importantes de microplásticos en el

aire, y se estima que el viento es responsable del 7% de la transferencia de estos microplásticos en el océano (73). De hecho, se cree que la principal fuente de microplásticos en el aire la constituye la ropa sintética, donde la cantidad y el tipo de plástico va a depender de la moda y de la temporada. Existen otras fuentes de microplásticos en el aire, en las que se incluyen los fragmentos de plástico de ropa y muebles de la casa, materiales en edificios, incineración de desechos, vertederos, emisiones industriales, resuspensión de partículas, partículas liberadas por el tráfico, partículas sintéticas utilizadas en suelos hortícolas, lodos de depuradora utilizados como fertilizantes y posiblemente gases de escape de las secadoras, además recientemente se ha informado de la lluvia atmosférica de microplásticos (72). Esto deja en evidencia la enorme variedad de fuentes en las cuales es posible encontrar los microplásticos, que logran generar dispersión de sus partículas al medio ambiente, siendo riesgosa su exposición para la salud humana.

- **Concentraciones de microplásticos en el aire**

Los microplásticos que circulan en el aire continuamente logran transportarse y sedimentan en el suelo, lo cual podría ser un factor importante para la exposición respiratoria humana. Sin embargo, aún existe poca evidencia sobre las concentraciones de microplásticos en el aire, el cual puede estar restringido por varios factores, uno de ellos es el límite de detección e identificación de estas partículas de plástico, ya que las concentraciones detectadas en el aire son muy bajas (72).

En un estudio realizado en París, se evaluó la cantidad de microplásticos contenidos en ambientes interiores, donde se encontraron concentraciones de 0,4-59,5 partículas/m<sup>3</sup> y en ambientes exteriores, con concentraciones de 0,3-1,5 partículas/m<sup>3</sup>, lo que hace pensar que la concentración de microplásticos en el aire depende del espacio en donde se encuentran, donde la concentración de microplásticos en el aire se podría ver influida por el espacio del lugar, la ventilación o el flujo de aire (74). A partir de esto se deduce que la exposición de microplásticos en el aire parece ser más relevante en ambientes interiores que puede estar relacionado con un mayor flujo de liberación de fuentes de microplástico

en comparación con ambientes exteriores, lugar en que además los microplásticos se diluyen en el ambiente dando a lugar a concentraciones más bajas.

Por otra parte, se ha encontrado la presencia de microplásticos en lluvia atmosférica, donde las concentraciones de estas partículas eran variables, oscilando entre 53 y 118 microplásticos  $m^2/día$  (75). Además, se ha visualizado la presencia de fibras en plantas lo cual se atribuye como una consecuencia de la contaminación con lluvia atmosférica (76). Correia, J. en 2018 (72), estimó las concentraciones de microplásticos contenidas en el ambiente postulando que las personas en promedio inhalan entre 26 y 130 microplásticos por día, mientras que en un estudio realizado por Vianello y colaboradores en 2019 (77), se estimó que una persona sedentaria puede inhalar hasta 272 partículas de microplásticos por día. Sin duda, estas diferencias pueden estar dadas por distintas variables, tales como, las metodologías de muestreo utilizadas por los investigadores, variaciones estacionales, calidad del aire, lugar del estudio, entre otras. Sin embargo, queda en evidencia que las personas están altamente expuestas a los microplásticos en el aire teniendo la capacidad de inhalar una gran cantidad de estas partículas.

- **Factores involucrados en la dispersión de microplásticos en el aire**

Los factores que afectan o determinan el comportamiento y transporte de los microplásticos en el aire son varios y pueden ser análogos al de las partículas del aire, estos son principalmente dependientes de las condiciones climáticas locales y geográficas, entre estos encontramos: gradiente de concentración de contaminación vertical (existen concentraciones más altas cerca del suelo); velocidad del viento (a mayor velocidad del viento, menor concentración); dirección del viento (paralelo o perpendicular a los obstáculos); precipitación (afecta a partículas mayores de  $2,5 \mu m$ ) y temperatura (temperaturas más bajas generan concentraciones atmosféricas más bajas) (78). Además, existen factores propios de los microplásticos, tales como, polímeros de baja densidad y/o de gran tamaño, lo cual facilita su sedimentación por gravedad, permitiendo su diseminación (75).

### **2.3.3. Exposición por contacto dérmico**

El contacto dérmico por microplásticos es una ruta relativamente nueva y se considera una vía de exposición menos significativa (79). El daño producido por esta ruta se asocia principalmente a la exposición a monómeros y aditivos de los plásticos como el bisfenol A y ftalatos, los cuales se encuentran en muchos productos plásticos de uso común. Sin embargo, el traspaso directo a través de la barrera dérmica de micro y principalmente nanoplásticos no debiese descartarse y requiere mayor investigación (61). En un experimento con ratones se inyectaron discos plásticos <10 mm vía subcutánea, demostrándose luego de 98 días que los discos de PE indujeron encapsulación con mínima inflamación y los de PVC que contenía plastificantes produjeron una encapsulación con infiltrado inflamatorio, moderada degeneración y necrosis, lo cual se cree que fue debido a la toxicidad del lixiviado (80). Esto podría sugerir que el traspaso de micro o nanoplásticos o sus constituyentes a través de la barrera dérmica o el contacto prolongado con microplásticos podrían generar diversos efectos adversos en la piel.

En apoyo a esta hipótesis, el Instituto de evaluación de riesgos de Alemania evaluó los peligros a la piel que podrían representar el contacto con los microplásticos utilizados en limpiadores de manos, jabones faciales, mascarillas y pasta de dientes, concluyendo que los microplásticos primarios utilizados en productos para el cuidado personal generan daño cutáneo asociado a inflamación local y citotoxicidad (81).

### **2.4. Captación y translocación de microplásticos**

Se reconoce a los microplásticos como partículas que son resistentes a la degradación *in vivo*, siendo su biopersistencia junto con la dosis, factores esenciales que contribuyen a los efectos adversos que estos tendrían. Por tanto, una vez que se inhalan o ingieren, los microplásticos tienen la capacidad de resistir al aclaramiento mecánico y quedar alojados o incrustados en el pulmón o en el tracto gastrointestinal (TGI) (1). Además, existen hallazgos que sugieren que los microplásticos tienen la capacidad de trasladarse desde

estos órganos hacia el sistema linfático y/o circulatorio (82), pudiendo acumularse en órganos secundarios e impactando al sistema inmunológico (83).

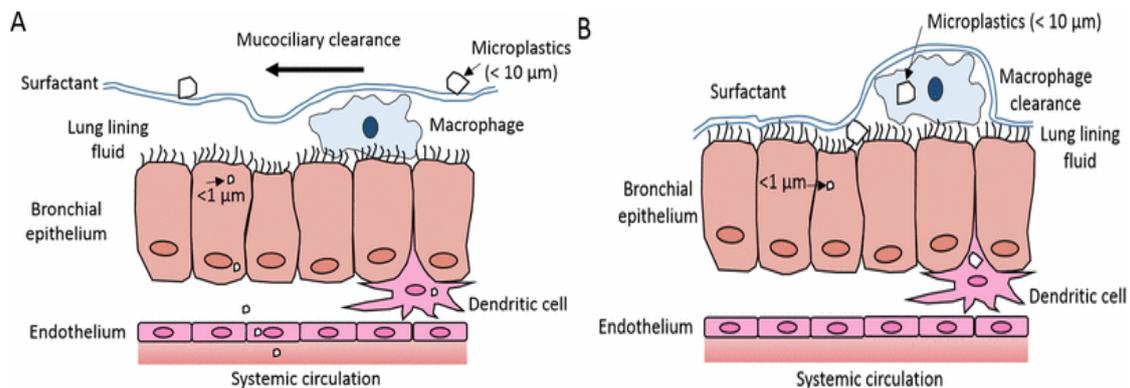
La probabilidad de absorción de estas partículas está influenciada por distintas características que son inherentes a los microplásticos, tales como, el tamaño, forma, solubilidad, humectabilidad y la química de la superficie; por factores biológicos como el sitio anatómico de deposición y estructura; y por la naturaleza de la interacción entre los microplásticos con las diferentes estructuras biológicas, incluida la interfaz aire-líquido, la fase acuosa y células libres (macrófagos, células dendríticas y células epiteliales) (84).

Cuando un microplástico entra en contacto con las vías respiratorias o el epitelio gastrointestinal, puede seguir distintas rutas de captación y translocación celular. En el pulmón principalmente se da través de endocitosis y en el TGI a través de endocitosis y pinocitación celular. Además, se cree que puede ser posible la transferencia paracelular de micro y nanopartículas a través de uniones estrechas del epitelio para el TGI, ya que en algunos casos las uniones estrechas pueden ver afectada su alta capacidad de permeación, permitiendo el paso de las partículas (85).

#### **2.4.1. Vía de captación en las vías respiratorias**

Una vez que los microplásticos son inhalados, su absorción va a depender de su humectabilidad, ya que existe la posibilidad de que los microplásticos inhalados que están depositados en las vías respiratorias no se sumerjan en el líquido que recubre al pulmón debido a su hidrofobicidad, por tanto, estos sufrirían un aclaramiento mucociliar que los conduce a través del intestino. La forma es otro determinante de la absorción de los microplásticos, ya que esta afecta el desplazamiento en la interfaz aire-líquido, siendo las formas con bordes más afilados las que tienen menor probabilidad que se desplacen en el líquido y las que tienen mayor facilidad para incrustarse en el tejido (1).

El desplazamiento de los microplásticos por el líquido de revestimiento del pulmón (surfactante pulmonar y moco) se encuentra reducido en las vías aéreas superiores, siendo más probable el aclaramiento mucociliar para las partículas  $>1 \mu\text{m}$ , en cambio, para partículas  $<1 \mu\text{m}$  es más probable su captación a través del epitelio (Figura 13A) (1). Las partículas que logran depositarse en una zona más profunda del pulmón, al entrar en contacto con el epitelio pueden translocarse por difusión o transporte celular activo, ya que en ese punto el líquido de revestimiento del pulmón es más delgado y las partículas más pequeñas ( $<1 \mu\text{m}$ ) son capaces de atravesarlo (Figura 13B) (86).



**Figura 13. Mecanismo de captación de microplásticos en el revestimiento pulmonar.** (A) Captación de microplásticos en la vía aérea superior con aclaramiento mucociliar probable para partículas  $>1 \mu\text{m}$  y difusión a través del epitelio para partículas  $<1 \mu\text{m}$  y (B) Captación de microplásticos en zona más profunda del pulmón para partículas que logran atravesar el líquido de revestimiento del pulmón. Tomado de: (Ruge, C. et al. 2013) (1).

La difusión, penetración celular directa o captación celular activa, son las principales vías de traslocación de los microplásticos en el tracto respiratorio (87). La captación o transporte activo de microplásticos por las células epiteliales y endoteliales se produce a través de procesos endocíticos y fagocíticos dependientes de energía (88), siendo la fagocitosis la principal vía de aclaramiento de microplásticos de 1 a 3  $\mu\text{m}$  en los alvéolos. En modelos porcinos se ha encontrado que microplásticos de PS (1  $\mu\text{m}$ ) son fagocitados por macrófagos pulmonares, mientras que microplásticos y nanoplasticos de PS más pequeños (0,2 y 0,078  $\mu\text{m}$ ) parecieran transportarse mediante difusión a través de los poros de la membrana (89).

## 2.4.2. Vía de captación en el tracto gastrointestinal

Como se discutió en el capítulo anterior, las personas pueden ingerir microplásticos mediante el consumo de alimentos contaminados. Una vez que han sido ingeridos, existen una serie de pasos que influyen en los microplásticos y sus interacciones, como los fluidos gástricos, el contacto con las células intestinales, la captación y transporte en el intestino y su excreción (90).

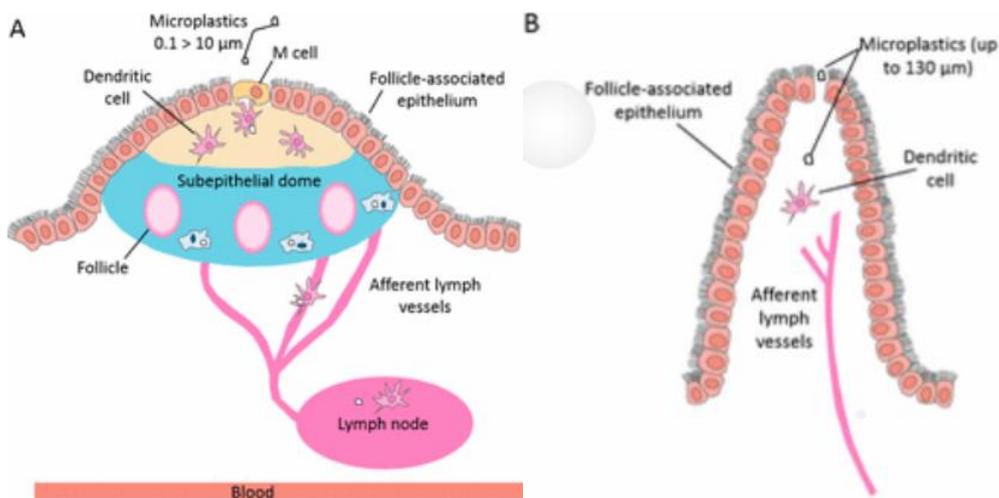
Se han postulado principalmente 2 mecanismos a través de los cuales los microplásticos pueden ser absorbidos en el TGI, estos son los siguientes.

- **Endocitosis:**

Las placas de Peyer del íleon se consideran el principal sitio en el cual ocurre la captación y translocaciones de partículas (85). Esta región está conformada por una capa epitelial de células M, las cuales son capaces de captar y transportar partículas como los microplásticos (0,1 a 10  $\mu\text{m}$ ) mediante endocitosis desde la luz intestinal hasta los tejidos linfoides asociado a mucosas. Justo debajo de esta capa se encuentra la cúpula subepitelial, cavidad que contiene linfocitos y/o macrófagos y que actúa como sumidero, almacenando de forma segura partículas no degradables (Figura 14A). Si los microplásticos al igual que las demás partículas logra acumularse en este compartimento, existe la posibilidad de que obstaculicen la ruta de captación de partículas endógenas y, en consecuencia, interferir con la inmunosensibilidad, comprometiendo la inmunidad local (1).

- **Persorción**

Se cree que es el mecanismo de absorción en el TGI más aplicable a los microplásticos debido al rango de tamaños que cubre. Este fenómeno consiste en un amasado mecánico de partículas sólidas no degradables (hasta 130  $\mu\text{m}$  de diámetro) como los microplásticos a través de espacios del epitelio unicelular en las puntas de las vellosidades del TGI (zonas de descamación) (Figura 14B), donde células dendríticas cercanas al tejido fagocitan a los microplásticos y son transportados a vasos linfáticos, desde donde llegan a los vasos sanguíneos, a través de los cuales pueden ser distribuidos a órganos secundarios como musculo, cerebro e hígado, para posteriormente recircular a través de la bilis hacia el intestino delgado (1).



**Figura 14. Mecanismos de captación de microplásticos en el tracto gastrointestinal (TGI).** (A) Captación de Microplásticos a través de endocitosis por células M de los Parches de Peyer y (B) Captación de Microplásticos en el lumen del TGI a través de persorción paracelular. Tomado de: (Wright, S y Kelly, F. 2013) (1).

## **2.5. Biodistribución y acumulación de microplásticos en tejidos y órganos.**

Después de ser absorbidos, los microplásticos podrían transportarse sistemáticamente a órganos y tejidos. Deng y colaboradores, en 2017 (91) demostraron la acumulación de microplásticos de poliestireno (PS) de 5 y 20  $\mu\text{m}$  usando un modelo de ratón *in vivo*, observando que estos microplásticos se acumulaban en órganos como hígado, intestino y riñón después de 28 días de exposición.

En teoría todos los órganos podrían estar en riesgo tras la exposición crónica a microplásticos, incluidos el cerebro (92). En apoyo, se ha informado la acumulación de nanoplásticos en el tejido cerebral de varias especies de peces (93, 94), así como también se ha observado la internalización de nanopartículas en células neuronales *in vitro* (95), dando indicio de que los micro y nanoplásticos podrían atravesar la barrera hematoencefálica. En general, estos hallazgos sugieren que la absorción de micro y nanoplásticos podrían resultar en una acumulación de estas partículas en el cerebro.

Por otro lado, recientemente se demostró la presencia de microplásticos en placentas humanas, apoyando la idea de la distribución sistemática de estas partículas (96). Sin embargo, aún queda por evaluar y demostrar estos eventos en seres humanos.

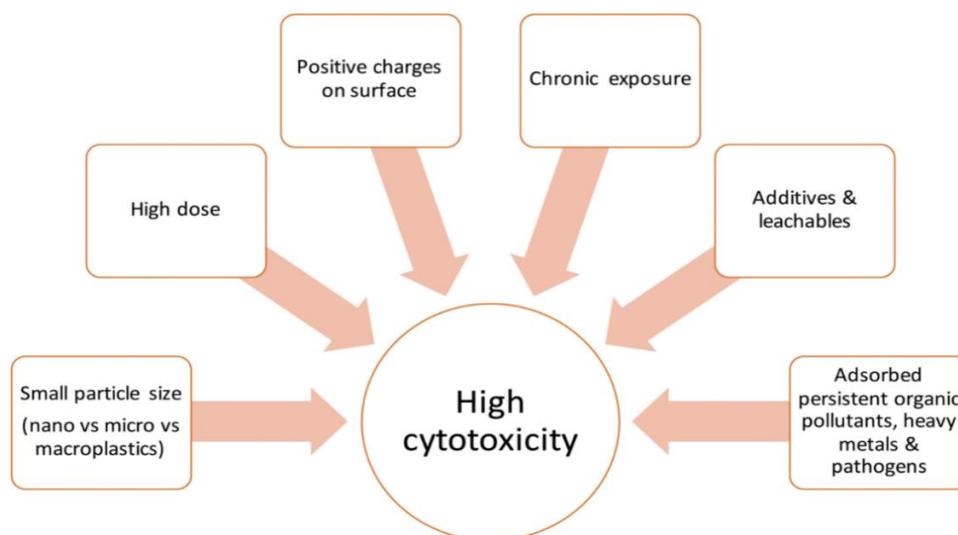
## **2.6. Toxicidad generada por microplásticos**

Antes se consideraba a los microplásticos como partículas inertes carentes de toxicidad, sin embargo, ahora son consideradas potencialmente dañinas para los organismos según la exposición y susceptibilidad (61). Debido a esto ha surgido un creciente interés por parte de investigadores, provocando que el número de estudios que investigan la toxicidad generada por micro y nanoplásticos aumente considerablemente. Estos estudios han utilizados diversos enfoques entre los que se incluyen modelos *in vivo* (animales marinos como peces y mariscos y animales terrestres, incluidos mamíferos),

postulando que una vez que los microplásticos logran ingresar al organismo, mediante inhalación o el consumo de estas partículas, son capaces de generar diversos efectos tóxicos, ya sea mediante los propios efectos físicos de la partículas o a través de la liberación de sustancias tóxicas al tejido cercano (aditivos químicos y contaminantes adsorbidos) (52).

### 2.6.1. Factores que influyen en la toxicidad de los microplásticos

Existen varios factores que pueden influir en la toxicidad que poseen los micro/nanoplásticos uno de ellos se relaciona con el tipo de plástico, de los 55 tipos de polímeros diferentes estudiados, el poliuretano (PU), policloruro de vinilo (PVC), poliacrilonitrilos, resinas epoxi y copolímeros de base de estireno se clasifican como los plásticos más peligrosos (mutagénicos o carcinogénicos de categoría 1A o 1B), según la clasificación de riesgo de los monómeros (97). Otros factores que influyen en la toxicidad de los microplásticos son: tamaño (nanoplásticos vs microplásticos), dosis, carga eléctrica, exposición crónica, aditivos químicos, contaminantes orgánicos adsorbidos, metales pesados y patógenos (Figura 15) (52).



**Figura 15. Factores que afectan la toxicidad de los microplásticos.** La toxicidad de los microplásticos puede ser inherente a las partículas (según tipo de polímero, tamaño, carga,

morfología) o debido al reservorio de aditivos químicos, metales pesados o patógenos adsorbidos en la superficie del microplástico. Tomado de: (Banerjee, M y col. 2021) (52).

- **Tamaño**

Las células generalmente internalizan con mayor facilidad partículas más pequeñas, en relación con partículas de mayor tamaño. Mientras que las partículas de menor tamaño ingresan a las células mediante procesos de absorción endocítica o pasiva, las partículas más grandes requieren generalmente de procesos fagocíticos mediante células especializadas (98). De hecho, como se mencionó en el apartado anterior, la reducción de tamaño puede facilitar la absorción a través del intestino o de los pulmones, impactando el destino celular y la distribución de las partículas.

Normalmente, existe un comportamiento inverso entre tamaño y toxicidad (99), es decir, mientras más pequeña es la partícula, mayor toxicidad generará. En apoyo, se encontró una mayor expresión de IL-8 en células de carcinoma de pulmón humano al utilizar partículas de PS de 64 nm en comparación con las de 202 y 535 nm (100). Incluso, se cree que las partículas <10 nm (nanoplásticos) pueden actuar como un gas y entrar fácilmente en los tejidos, causando un daño generalizado (99). Sin embargo, la toxicidad más alta causada por partículas más pequeñas no se observa en todos los casos, ya que, por ejemplo, se encontró una mayor toxicidad en nanoplásticos de PS (0,5  $\mu\text{m}$ ) en comparación con nanoplásticos de (0,05  $\mu\text{m}$ ) en cultivos de embriones de ratón (101). Lo que supone que la toxicidad depende de varios factores como el tipo de célula, carga, tiempo de exposición y el tipo de polímero (52).

- **Dosis y exposición prolongada**

Se ha encontrado que altas dosis y la exposición crónica a micro/nanoplásticos pueden conducir a una mayor captación celular, originando mayores toxicidades. Por ejemplo,

nanoplásticos de 20 nm no causaron toxicidad en monocitos en 24 horas de incubación a dosis de 20 y 50  $\mu\text{g/mL}$ , pero cuando la dosis se aumentaba a 200  $\mu\text{g/mL}$  se redujo la viabilidad celular en un 12%. Además, si la incubación se aumentaba a 16 días a la concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$ , el número de células se reducía significativamente (102). Por otro lado, se demostró que nanoplásticos de PS causaron citotoxicidad dependiente de dosis a las 24 horas de incubación en células de vena umbilical humana y tras 28 días a una dosis de 20  $\mu\text{g/mL}$  la cantidad de células se redujo en un 50% (103). Esto deja en evidencia que el tiempo o exposición prolongada junto a mayores dosis de estas partículas también influyen en su toxicidad.

- **Carga**

La carga superficial de los micro/nanoplásticos podría influir en la absorción, traslocación y toxicidad. Se ha encontrado que el transporte de nanoplásticos de PS aminados o carboxilados de 20 y 100 a 120 nm a través de células epiteliales alveolares, fue 20 a 40 veces mayor en los que estaban cargados positivamente en relación con los cargados negativamente (104). Por otro lado, se encontró una mayor citotoxicidad en nanopartículas con carga catiónica en relación con nanopartículas con carga aniónica, principalmente debido al daño en la membrana plasmática de las células (105). Por tanto, esto indica que la toxicidad también dependería de la carga de los microplásticos.

### **2.6.2. Mecanismos tóxicos generados por los microplásticos**

Los microplásticos pueden ejercer daño a tejidos y órganos a través de diferentes maneras, las principales son las siguientes: estrés oxidativo y citotoxicidad, disfunción inmunológica, alteración del metabolismo y equilibrio energético, carcinogenicidad, liberación de aditivos químicos y biológicos, y neurotoxicidad con la creciente incidencia de enfermedades neurodegenerativas (52, 61, 106).

- **Estrés oxidativo y citotoxicidad**

El estrés oxidativo, se define como un desequilibrio entre la producción de ROS y la desintoxicación o neutralización basada en sistemas antioxidantes (vitaminas C, E, D3, entre otros) (106). Se postula que los microplásticos pueden ser causantes de estrés oxidativo debido a una abrumadora respuesta antioxidante causada por la gran área de superficie de los microplásticos, la liberación de especies químicas oxidantes absorbidas en su superficie (como metales pesados) o a especies reactivas del oxígeno (ROS) generadas durante la respuesta inflamatoria (107). Se ha visto que los microplásticos contienen ROS como producto de su polimerización y procesamiento. Sin embargo, también se ha demostrado que debido a la interacción de los microplásticos con la luz UV o a la presencia de metales reactivos, la generación de radicales libres podría aumentar considerablemente (108). Además, la meteorización de los microplásticos también conduce a la generación de ROS, provocando la oxidación de los tejidos cercanos (108). En estudios con animales, se ha informado de estrés oxidativo en conjunto con la activación de sistemas antioxidantes, posterior a la exposición de microplásticos en pulgas de agua, pez cebra, rotíferos y mamíferos (106). Además, en humanos se ha informado que después de la inserción de una prótesis que contenía microplásticos de polipropileno (PP), se generaba una respuesta inflamatoria aguda que inducía la degradación, hidrólisis y lixiviación de los aditivos del plástico, generando una retroalimentación positiva entre la producción de radicales libres y el proceso inflamatorio (109).

Por otro lado, la citotoxicidad es resultado de la combinación del estrés oxidativo y la inflamación (61). Mediante pruebas *in vitro*, Furukuma y Fuji en 2016, (110) demostraron los efectos citotóxicos generados por microplásticos en muestras recolectadas del medio ambiente. Mientras que en un estudio realizado por Schirinzi y col. en 2017 (111), se demostró que la exposición de 0,05 a 10 mg MP/L generaba un aumento a concentraciones elevadas de especies reactivas del oxígeno, contribuyendo a la citotoxicidad en células epiteliales y cerebrales humanas. Además, en un estudio de células epiteliales pulmonares y macrófagos expuestas a partículas de poliestireno (60  $\mu\text{m}$ ), se generó producción de ROS y estrés oxidativo en el retículo endoplasmático

rugoso (RER), causada por la generación de proteínas mal plegadas, conduciendo hacia la muerte celular autofágica de las células (112).

Por tanto, todos estos fenómenos indican que la citotoxicidad, basada en la generación de estrés oxidativo e inflamación, es una de las principales vías a través de la cual los microplásticos pueden inducir toxicidad en el organismo.

- **Alteración del metabolismo y equilibrio energético**

Los microplásticos son capaces de causar cambios metabólicos, afectando directamente en el metabolismo al influir sobre las enzimas metabólicas o indirectamente al alterar el equilibrio energético (61, 108). Estos efectos han sido estudiados en peces y ratones, donde se observó que posterior a la exposición de microplásticos, estos animales exhibían un deterioro de su metabolismo energético con una reducción significativa de sus niveles de ATP y un aumento en los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en el hígado, considerada una molécula que interviene en procesos esenciales de obtención de energía (91).

Por otro lado, el equilibrio energético se ve influenciado por la energía disponible, la ingesta, reservas y el gasto energético (61, 108). Varios estudios demuestran que los microplásticos pueden interferir en este balance energético de distintas maneras: provocando una menor actividad de alimentación (en gusanos marinos, cangrejos y almejas) (113-115); generando un déficit en la capacidad depredadora de peces (116), la cual se cree que es resultado de la neurotoxicidad; reduciendo las capacidades digestivas en peces, mediante la intervención de actividades de enzimas digestivas, generando una disminución en la captación de nutrientes (116); o debido a un mayor consumo de energía (61). En contraste a estos estudios, se ha informado que los microplásticos también pueden generar el efecto opuesto, es decir, generar un balance energético positivo, provocado por el aumento en la ingesta de alimentos en ratones como respuesta a mayores demandas de energía o debido a una menor eficiencia de absorción (91).

Todos estos efectos han sido probados en modelos animales, y en humanos se cree que podrían generarse efectos similares, ya sea interfiriendo con la ingesta de nutrientes, aumentando el gasto energético o alterando el metabolismo a través de enzimas digestivas (61, 108). Sin embargo, estas hipótesis aún deben ser estudiadas, ya que el ser humano tiene vías y actividades metabólicas más complejas en comparación con los organismos probados.

- **Alteración de la función inmunológica**

Se ha encontrado que los microplásticos inducen respuestas inmunitarias locales o sistémicas que dependen de su grado de diseminación y de la respuesta del huésped. En individuos susceptibles, por ejemplo, en trabajadores expuestos a altas concentraciones de microplásticos (trabajadores de industria textil sintética, industria de rebaño e industrias de cloruro de vinilo y policloruro de vinilo) se ha encontrado que los microplásticos o sus lixiviados son capaces de alterar la función inmunológica a través de su inhalación prolongada, siendo capaces de generar inmunosupresión y enfermedades pulmonares (72).

Los microplásticos también podrían estar relacionados con el lupus eritematoso sistémico (LES) (117) o enfermedad reumática autoinmune (118), en el cual Farhat y col. en 2011 (119), postularon que las enfermedades autoinmunes podrían ser causadas por el estrés oxidativo, liberación de moduladores inmunes y la activación de células inmunes, lo cual gatillaría la producción de anticuerpos contra antígenos propios.

- **Carcinogenicidad**

Durante décadas se ha relacionado la exposición a productos plásticos con la aparición de tumores en animales, sin embargo, no existían pruebas directas sino hasta hace poco. Prata, J. en 2018, mencionó que los microplásticos podrían promover el cáncer, debido a

que su ingestión promovía inflamación e irritación y generaba daño en el ADN (72). Mientras que Chang, C. en 2010, informó que el estrés oxidativo sumado a la irritación crónica debido a la exposición de nanoplasticos generaba mediadores proinflamatorios que promovían la angiogénesis, que a su vez estimulaba la formación y progresión de neoplasias malignas (120).

- **Efecto generado por la liberación de aditivos químicos y metales pesados**

Además de la toxicidad inducida por la partícula misma, los microplásticos también podrían representar una amenaza química y biológica. Los aditivos al no estar unidos a la matriz del polímero pueden filtrarse del microplástico dentro del organismo, exponiendo sustancias tóxicas a los tejidos como los ftalatos y bisfenol A (BPA) los cuales se conocen que son disruptores endocrinos, sustancias que a bajas concentraciones pueden interferir con las hormonas endógenas. Se sospecha además, que estos aditivos poseen una acción moduladora sobre el sistema inmunológico, afectando células sanguíneas como leucocitos, eritrocitos, monocitos o macrófagos; y estimulando de la producción de citoquinas inflamatorias, alterando de esta manera la homeostasis inmunitaria (121). Por otro lado, también serían capaces de generar una alteración en ADN, ARN y proteínas mediante traslocación de genes, modificación de histonas, metilación del ADN, empalme alternativo del ADN, estrés oxidativo y degradación de proteínas, lo que a su vez podría ser el origen de numerosas patologías como cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades respiratorias, alergias y enfermedades neurodegenerativas (122).

Por otra parte, los microplásticos al ser capaces de absorber metales pesados podrían generar un daño adicional. En apoyo, se ha encontrado que la coexposición de MP de 32-40  $\mu\text{m}$  (PS) a concentraciones variables de cadmio (50-500  $\mu\text{g/L}$ ) inducían estrés oxidativo en peces (123). Mientras que en otro estudio durante la coexposición a microplásticos de 1-5  $\mu\text{m}$  y mercurio inhibía la actividad de la AChE en el cerebro y aumentaba los niveles de peróxido de lípidos (124).

## 2.7. Eliminación de los microplásticos

A pesar de que actualmente no existe evidencia suficiente sobre la ruta exacta de eliminación de microplásticos del cuerpo humano (108), existen estudios que postulan la eliminación fecal como una posible vía de excreción. Se ha observado que nanopartículas poliméricas se transportan a través de la bilis hasta el intestino, donde finalmente son excretados a través de las heces (92). En apoyo, en un estudio realizado en 8 voluntarios sanos entre 33-65 años, todas las muestras fecales dieron positivas en microplásticos, encontrándose una mediana de 20 MP/10 gr de heces (de 50 a 500  $\mu\text{m}$  de tamaño), lo cual indicaría a la excreción fecal como una probable vía de eliminación de MP (125). Por otro lado, los microplásticos también se eliminarían a través de la orina (durante las primeras 8 horas de exposición), los alveolos pulmonares, la cavidad peritoneal, el líquido cefalorraquídeo, y la leche de animales y mujeres lactantes (1), sin embargo, aún queda por evaluar en mayor medida estas vías de eliminación de los MP.

A pesar de que se cree que las concentraciones de microplásticos utilizadas en los modelos de experimentación en general exceden las que normalmente se ven expuestas las personas, no se toma en cuenta el hecho de que la exposición a los microplásticos no es solo una vez, sino que prácticamente es de todos los días y además los aditivos que pueden albergar aumentan aún más su efecto tóxico, representando una clara amenaza para la salud humana y de animales.

Por otro lado, en la actualidad, aún existen diversas patologías en las que aún no se encuentra una etiología clara, siendo en muchos casos de origen idiopático, surgiendo la clara necesidad de buscar nuevas causas a estas enfermedades. En ese sentido, una de estas causas podría ser los microplásticos, los cuales a partir de estos diversos efectos tóxicos que generan podrían causar o ser parte de algunas de estas enfermedades. Dentro de estas, encontramos a las enfermedades neurodegenerativas, las cuales se convertirán en un problema prevalente dentro de los próximos años debido al aumento de personas ancianas; se cree que los microplásticos podrían tener una participación a través de

distintos mecanismos que causan neurotoxicidad, dañando a las neuronas y alterando el comportamiento cerebral.

### **3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

En general, se entiende por enfermedades neurodegenerativas (EN) a un conjunto de trastornos hereditarios esporádicos y raros del sistema nervioso central (SNC) en los que en su mayor parte son debidas a causas inexplicables (126). Estas se caracterizan porque existe una pérdida progresiva de poblaciones neuronales selectivamente vulnerables provocando una pérdida cada vez mayor de las funciones cognitivas y/o motoras (127). La edad de inicio generalmente se presenta entre los 50 y los 70 años edad, representando un desafío para las sociedades con poblaciones que envejecen rápidamente (126). En términos generales, estos trastornos neurodegenerativos son diversos según su fisiopatología, causando en algunas personas problemas cognitivos y de memoria, mientras que otras pueden ver afectada su capacidad para moverse, hablar e incluso respirar. Algunos ejemplos de enfermedades neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la demencia frontotemporal y las ataxias espinocerebelosas (128).

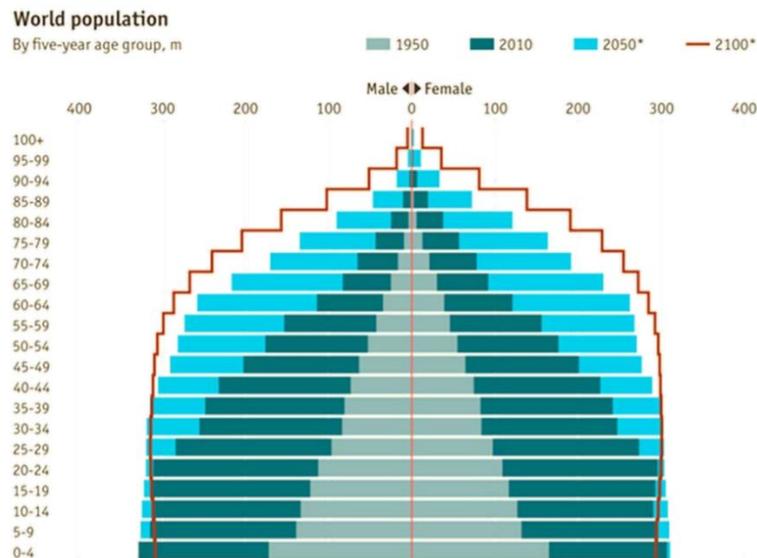
#### **3.1. Contexto**

Desde el siglo XX las sociedades han logrado dar un gran salto en cuanto a la esperanza de vida al nacer (principalmente en países industrializados con sociedades más avanzadas), pasando de poco más de 40 años de vida a principios del siglo XX hasta aproximadamente 80 años actualmente. Esto sin duda, se atribuye a los continuos avances científicos a lo que se suman factores como una mejora en la alimentación, las condiciones higiénicas, el acceso al agua potable, el control de enfermedades infecciosas, entre otras (129). Por otro lado, según datos entregados por el banco mundial, desde el año 1960 hasta 2019, la tasa de mortalidad en un año (por cada mil personas) en el mundo, se redujo de 17,7 a 7,5 respectivamente (130), lo que comprueba el gran avance que han tenido las sociedades en un corto periodo de tiempo (hablando evolutivamente) en cuanto a la mejora de las condiciones de vida.

Sin embargo, a pesar de que la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas debido a enfermedades cardíacas y accidentes vasculares, cáncer, diabetes, y otras enfermedades, aún existen diversas causas de muertes que no han sido abordadas con la atención que requieren, ya que, por ejemplo, las personas que fallecen por enfermedades respiratorias, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, enfermedades renales y otras, han aumentado progresivamente en los últimos años (129). Esto nos permite afirmar que, a pesar del indiscutible avance de la ciencia, el conocimiento que existe actualmente es limitado, existiendo aun diversas patologías que se necesitan abordar de una mejor manera, siendo un ejemplo de ellas las enfermedades neurodegenerativas, las cuales se han convertido en los últimos años en un problema de salud mundial, ya que han aumentado drásticamente su aparición en todo el mundo, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson aumento en un 75% mientras que la enfermedad de Alzheimer se duplicó (131).

En la actualidad, y tras décadas de investigación, los mecanismos biológicos y/o ambientales que condicionan el desarrollo de las principales enfermedades neurodegenerativas aún son una incógnita, manteniéndose la mayoría de estas enfermedades sin cura, centrándose su terapia principalmente en prevenir o retrasar su aparición, y en alargar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes tras su diagnóstico (129).

A pesar de que el conocimiento actual sobre estas enfermedades aún es incierto, diversos estudios estadísticos apuntan indican una clara relación de algunas de ellas con la edad, como, por ejemplo, el Alzheimer. En este sentido, la evolución de la pirámide población en el mundo (Figura 16) nos indica un claro incremento del número de personas en los rangos de edad avanzados con relación a personas más jóvenes, fenómeno observado principalmente en países industrializados con una mayor esperanza de vida y una menor tasa de natalidad (129), provocando que en general las poblaciones en todo el mundo tiendan hacia el envejecimiento.



**Figura 16. Pirámide poblacional en el mundo de 1950, 2010, 2050 y 2100.** Tomado de: (Garcés, M. 2016) (129).

En apoyo, según informes del programa de Naciones unidas para el envejecimiento y los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades en EE. UU, se proyecta que el número de personas mayores de 65 años en el mundo aumente de 420 millones que existían en el año 2000 a casi 1000 millones en 2030 (132). Surgiendo una clara necesidad de darle más énfasis a las enfermedades neurodegenerativas, ya que en unas décadas más se convertirán en una enfermedad prevalente en todo el mundo. Además, el impacto físico, psíquico, emocional del enfermo y su familia, así como también los múltiples efectos negativos que afectan la esperanza y calidad de vida, desarrollo personal, social y profesional son graves e incapacitan al afectado de llevar una vida autónoma, planteando diversos desafíos para las sociedades de hoy y del futuro. (129).

### 3.2. Principales enfermedades neurodegenerativas

Este apartado se centra en las principales enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica y Huntington, describiendo sus características principales, epidemiología y mecanismos patológicos.

### **3.2.1. Enfermedad de Alzheimer**

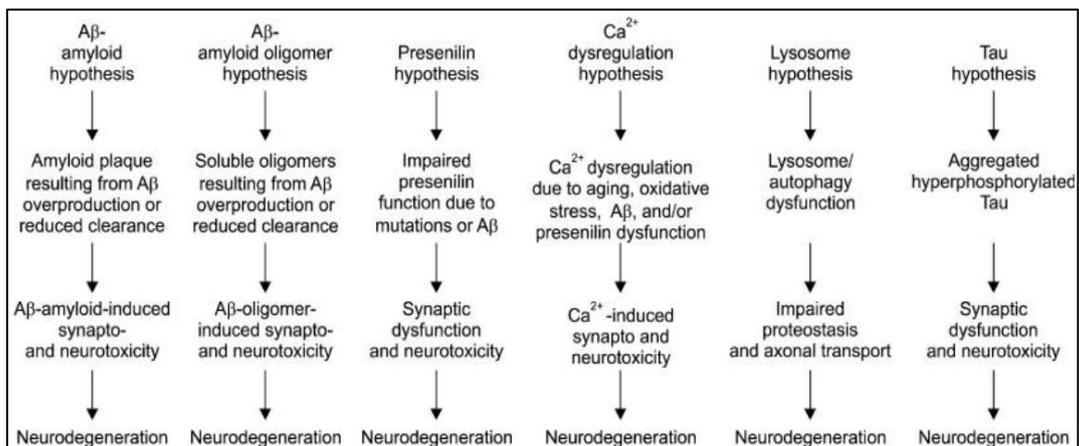
La demencia es una enfermedad neurodegenerativa, cuyos principales efectos son trastornos cognitivos y conductuales y un importante impacto en la funcionalidad o en la capacidad de llevar a cabo actividades que se solían realizar diariamente. La enfermedad de Alzheimer (EA) corresponde a la forma más común de demencia representando alrededor del 60-80% de los más de 24 millones de afectados en todo el mundo, sumándose cada año alrededor de 5 millones de casos nuevos. Es una enfermedad crónica debilitante, progresiva e incesante del cerebro donde existe una pérdida del volumen cerebral y una reducción de niveles de neurotransmisores importantes, afectando todas las funciones intelectuales, conduciendo a la dependencia completa de las tareas diarias básicas, llevando a la muerte prematura del afectado (129, 132, 133). Se caracteriza por el depósito de placas  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) y formación de ovillos neurofibrilares (134). Su etiología sigue sin estar clara, pero se cree que es la combinación de factores genéticos y ambientales. Se le considera una enfermedad principalmente de los ancianos con una edad media de inicio 75-80 años y raramente ocurre en personas más jóvenes (menores de 65 años), considerándose a estos casos como de “inicio temprano”, a menudo asociado con un fuerte patrón de herencia autosómica dominante, representando el 1 al 5% de todos los casos (135).

- **Epidemiología**

Se estima que América del norte y Europa occidental exhiben las tasas más altas de prevalencia de demencia (6,4% y 5,4% a los 60 años), seguidas muy de cerca por América latina y China (4,9%) y el pacífico occidental (4%). Mientras que, las tasas de incidencia anual por cada 1000 personas para estos países se estiman en 10,5 para América del norte; 8,8 para Europa occidental; 9,2 para América latina y 8 para China y el pacífico occidental. Para todas estas poblaciones, la demencia aumenta considerablemente con la edad, apareciendo la mayor cantidad de casos alrededor de la séptima y octava décadas de la vida (133).

- **Patogenia**

A pesar de que la etiología de la enfermedad de Alzheimer aún es incierta, se han postulado varias hipótesis que explicarían su patogénesis (Figura 17): (a) hipótesis del A $\beta$ -amiloide, (b) hipótesis del oligómero A $\beta$ -amiloide, (c) hipótesis de la presenilina, (d) hipótesis de la desregulación del calcio, (e) hipótesis del lisosoma y (f) la hipótesis del tau. De todas estas hipótesis, las más aceptadas son la hipótesis del péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) y la hipótesis del tau (136).



**Figura 17. Hipótesis posibles para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.** Tomado de: (Kocahan, S y col, 2017) (136).

En la hipótesis del péptido  $\beta$ -amiloide se cree ampliamente que la enfermedad de Alzheimer es impulsada por la producción y deposición del péptido  $\beta$ -amiloide patógeno (A $\beta$ ) en el cerebro. Este péptido deriva de la escisión de una proteína más grande denominada proteína precursora amiloide (APP) y se plantea que cantidades excesivas de este péptido en el cerebro resultarían en la formación de placas amiloides las cuales serían responsables de la patogenia en la EA (136). Sin embargo, si bien la producción de péptidos A $\beta$  se observa tempranamente en personas que desarrollan EA, no explicaría por sí sola el desarrollo de la enfermedad ya que existe una proporción de personas mayores que tienen una carga significativa de A $\beta$ , pero no desarrollan deterioro cognitivo (137). Es por esto que se plantea la contribución de la proteína tau en la EA. Esta proteína se

expresa en neuronas, oligodendrocitos y astrocitos del sistema nervioso central y periférico, donde regula la polimerización y estabilización de microtúbulos, sin embargo, cuando se hiperfosforila se disocia de los microtúbulos, se comienza a agregar y se forman los denominados ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) los cuales dan como resultado daño y muerte neuronal (136).

- **Enfermedad de Alzheimer y estrés oxidativo**

A pesar de que la hipótesis del péptido  $\beta$ - amiloide fue aceptada y dominó el área de la investigación durante décadas, en este último tiempo ha sido bastante cuestionada, lo que ha llevado a buscar nuevos mecanismos subyacentes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Una vía alternativa del mecanismo patológico en la EA ha surgido a partir de observaciones que vinculan la disfunción mitocondrial y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) en el desarrollo de la EA. Esta nueva hipótesis postula que en la EA esporádica de inicio tardío, la pérdida de la función mitocondrial asociada a la edad afecta la expresión y procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP), provocando la acumulación de péptidos  $A\beta$  (137).

En el cerebro, la energía necesaria para impulsar la mayoría de los procesos celulares se obtiene principalmente en las mitocondrias a partir de la oxidación de la glucosa en aerobiosis. En condiciones normales estos procesos celulares conllevan la producción de pequeñas cantidades de especies reactivas del oxígeno (ROS) o especies reactivas del nitrógeno (RNS) que incluyen el anión radical superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de nitrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $HO^\cdot$ ), óxido nítrico (NO) y peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), pero gracias a la acción de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX), glutaredoxinas, tioredoxinas y catalasas se logra captar la mayoría de los radicales libres y se mantiene una homeostasis entre moléculas prooxidantes y antioxidantes (137).

Para mantener esta homeostasis celular, es necesario que exista un equilibrio entre la producción de ROS y la defensa antioxidante, sin embargo, se ha visto que, en la enfermedad de Alzheimer, la actividad de las enzimas antioxidantes está alterada, propiciando la acumulación de ROS y de esta manera contribuyendo a la generación de estrés oxidativo (137). Existe evidencia de que el daño mitocondrial con sobreproducción de ROS contribuye a las primeras etapas de la EA, antes de los síntomas y la patología de los péptidos A $\beta$ . En apoyo, se han encontrado marcadores de estrés oxidativo que incluyen altos niveles de proteínas oxidadas, productos glicosilados, peroxidación extensa de lípidos, formación de alcoholes, aldehídos, carbonilos libres, cetonas y modificaciones oxidativas en el ARN y ADN nuclear y mitocondrial en tejido cerebral post mortem y en sistemas periféricos que incluyen células y mitocondrias aisladas de personas en etapas preclínicas de la EA (138).

### **3.2.2. Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico, progresivo y de presentación heterogénea que se inicia generalmente entre los 50 y 60 años (139) y corresponde a la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo por detrás del Alzheimer. Su etiología es aún desconocida, pero en términos generales se piensa que es debido principalmente a factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por ser una enfermedad de curso lento donde existe una pérdida progresiva de neuronas productoras de dopamina de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como también la presencia de inclusiones intracelulares denominadas cuerpos de Lewy, las cuales se forman a partir de agregados insolubles de la proteína  $\alpha$ -sinucleína anormalmente plegada. Esta neurodegeneración provoca una denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado, generando una alteración de los ganglios basales (GB), lo que clínicamente se manifiesta con la triada motora clásica de esta enfermedad que corresponde a la bradicinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo (70% de los casos) y rigidez. También se presenta más tardíamente la inestabilidad postural causada por la pérdida de reflejos posturales, que contribuye al riesgo de caídas en estos pacientes. Existen además otros síntomas que

pueden aparecer incluso antes que los síntomas motores, como la apatía, depresión, alteraciones del sueño, fatiga, ansiedad, disfunción autonómica y otros (140, 141).

- **Epidemiología**

Alrededor de 10 millones de personas en el mundo padecen la EP, afectando alrededor del 1% de la población mayor a 60 años y un 4-5% en personas mayores de 85 años. Su prevalencia global se estima entre 100-300 por cada 100000 habitantes (0,1-0,3%), mientras que su incidencia es de 1,5-22 por 100000 habitantes/año para todas las edades (141). En este mismo sentido, diversos estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia de la EP es 1,5 a 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres, lo cual se cree que es debido al estrógeno, el cual actúa como un factor protector (140).

- **Etiología**

La mayoría de los casos de la Enfermedad de Parkinson son esporádicos y de causa inexplicable, siendo la edad el principal factor de riesgo. Se han encontrado algunas formas de EP asociadas a factores genéticos (5-10% de los casos) causadas por mutaciones específicas, como es el caso de la EP de inicio joven (<40 años) el cual representa el 5% de todos los casos. Este tipo de EP se asocia mayormente a un origen de causa genética en relación con los de inicio más tardío y se asocia principalmente a una herencia autosómica recesiva. Por otro lado, en personas con EP de inicio anterior a 45 años comúnmente existe una mutación en el gen *parkina*, el cual se encuentra presente en el 50% de los casos familiares y 15% de los casos esporádicos (140). Además de estos factores genéticos, existen diversos factores de tipo ambiental que han sido relacionados con la etiología de la enfermedad, como por ejemplo, la exposición a pesticidas y a metales pesados (141, 142), así como también una alta ingesta de hierro, anemia crónica, trauma craneoencefálico grave y trabajo de alta complejidad cognitiva (141).

- **Patogenia**

A pesar de la diversidad de factores reportados que podrían influir en la generación de la EP, el mecanismo exacto que conduce a la muerte neuronal aún se desconoce. Sin embargo, la ruta común de los mecanismos patogénicos involucrados en la EP pareciera ser el daño generado por el estrés oxidativo, dependiente de la dopamina (143).

En condiciones normales de pH, las neuronas dopaminérgicas se exponen a estrés oxidativo derivado del metabolismo propio de la dopamina. (143).

Normalmente las ROS son eliminadas por sistemas antioxidantes intracelulares, sin embargo, debido al normal proceso de envejecimiento y/o alteraciones patológicas, estos mecanismos de eliminación se encuentran alterados. En la enfermedad de Parkinson, las células de la sustancia negra se encuentran en un alto estado de estrés oxidativo, que se deduce a partir de diversos marcadores como el malondialdehído (aumentado hasta 10 veces de su valor normal); 4-hidroxi-nonal (marcador de oxidación lipídica) encontrado en un 58% de neuronas sobrevivientes en comparación con el 9% encontrado en individuos sanos; 8-hidroxiguanosina (producto de oxidación de ARN y ADN); y los niveles de carbonilos de proteínas en la sustancia negra se encuentran aumentadas a más del doble en relación a otros sectores del cerebro. Adicionalmente, el glutatión (co-sustrato para la detoxificación del peróxido de hidrógeno) se encuentra marcadamente disminuido en la EP, mientras que la concentración de la enzima superóxido dismutasa esta aumentada (143).

Las anormalidades genéticas sumadas a la exposición de toxinas ambientales favorecen el estrés oxidativo, el cual puede dañar directamente a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. En apoyo, existe evidencia que la administración de la neurotoxina inductora del parkinsonismo (MPTP), induce pérdida neuronal de la sustancia negra, y ocasionaría su daño mediante la redistribución de la dopamina al citoplasma, la cual se conoce promueve el estrés oxidativo. De manera similar, pesticidas

como la rotenona o el paraquat producen degeneración de las neuronas dopaminérgicas en roedores alterando el almacenamiento de la dopamina en vesículas sinápticas, aumentando su concentración intracelular (143).

Por otro lado, la  $\alpha$ -sinucleína, proteína que en su forma nativa no se encuentra plegada, al aumentar sus concentraciones se favorece su plegamiento, formando oligómeros en forma de placas  $\beta$  llamadas protofibrillas, que al sedimentar forman fibras amiloides dentro de los cuerpos de Lewy, los cuales generarían citotoxicidad. De manera simultánea, la autooxidación de la dopamina estimula el cambio de la estructura protofibrilar de la  $\alpha$ -sinucleína, que junto con el aumento de la concentración de dopamina en el citoplasma exacerbarían el daño celular, creando un cuadro vicioso destructivo en las neuronas que podría aumentar exponencialmente (143).

### **3.2.3. Esclerosis lateral amiotrófica**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral (neuronas motoras superiores), tronco encefálico y medula espinal (neuronas motoras inferiores) que controlan el movimiento de los músculos voluntarios generando una debilidad de los músculos de las extremidades, torácicos, abdominales y bulbares, que en etapas avanzadas puede evolucionar hasta la parálisis. Se ve afectada la autonomía motora, la comunicación oral, deglución y respiración (que comúnmente conduce a insuficiencia respiratoria y muerte); aunque se mantiene intactos los sentidos, intelecto, función de la musculatura lisa, función sexual y los músculos de los ojos. Clínicamente, se aprecia una clara debilidad muscular siendo el síntoma más relevante de la ELA, debido a la muerte progresiva de las neuronas motoras; fasciculaciones (contracciones espontáneas); calambres musculares; hipotonía y arreflexia; hiperreflexia; entre otros síntomas que dependen de la localización preferente del daño neuronal (neuronas motoras superiores o inferiores) (144). Esto conlleva que la persona con este padecimiento necesite cada vez mayor ayuda en la realización de sus actividades cotidianas, volviéndose cada vez más dependiente. La mediana de supervivencia es entre

2 a 4 años y solo el 5-10% de los afectados viven más de 10 años (145), como fue el caso del científico Stephen Hawking.

Se presenta habitualmente entre la quinta y sexta década de vida con una predilección por el sexo masculino (146). Aún no se conoce con claridad la etiología de esta enfermedad, pero se piensa que podría ser multifactorial, existiendo cierta predisposición genética a desarrollarla y se ha encontrado cierta asociación con ser fumador (147). Actualmente no existe cura y su tratamiento se enfoca en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del afectado (146).

- **Epidemiología**

Se ha observado gran variabilidad en las cifras de prevalencia, la cual oscila de 2/100000 habitantes en China hasta 11,3/100000 habitantes en Japón, existiendo cifras intermedias para Europa y Norteamérica (Figura 18). En América latina, la cantidad de estudios son escasos, pero estiman una alta prevalencia de ELA en Argentina (8,86/100000 habitantes) en relación con el resto de los países latinoamericanos. Similar variabilidad se ha encontrado en las cifras de su incidencia, estimándose su incidencia más alta en 3,17/100000 habitantes para Argentina. Los autores señalan que la variabilidad en los datos puede deberse al diseño metodológico empleado, pero no se descarta que pueda ser debido a diferencias poblacionales, como la edad, factores ambientales y predisposición genética (145).

| Países     | Incidencia<br>(10 <sup>5</sup> habitantes/año) | Prevalencia<br>(10 <sup>5</sup> habitantes/año) |
|------------|--|---|
| Europa     | 2,08   | 5,4   |
| EE. UU.    | 1,75   | 3,4   |
| Canadá     | 2,24   | Sin datos                                       |
| China      | 0,46   | 2,01  |
| Japón      | 1,97   | 11,3  |
| Argentina  | 3,17   | 8,86  |
| Brasil     | 0,4  | 0,9 a 1,5                                       |
| Costa Rica | 0,97   | Sin datos                                       |
| Ecuador    | 0,2 a 0,6                                      | Sin datos                                       |
| Uruguay    | 1,37   | 1,9   |

**Figura 18. Incidencia y prevalencia mundial de ELA.** Tomado de (Zapata, C y col. 2016) (146).

- **Patogenia**

Como se mencionó anteriormente, la etiología de la ELA sigue sin estar clara, sin embargo, se cree que en la patogenia de la enfermedad parecieran verse involucrados numerosos factores, entre estos encontramos el estrés oxidativo, daño mitocondrial, excitotoxicidad por glutamato, defecto en el transporte axonal y otros (146, 148).

El estrés oxidativo en el ELA cobró importancia cuando se descubrió la mutación en la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1), la cual se encontraba en alrededor de un 20% de los casos de ELA familiar. Esta mutación aumenta la generación de radicales libres, los cuales inhiben actividades enzimáticas mitocondriales y afectan proteínas y al ADN. El daño a la mitocondria a su vez provoca una disminución en la obtención de energía, desregulación de los niveles de calcio, genera estrés oxidativo y finalmente apoptosis, pudiendo ser un desencadenante del proceso neurodegenerativo. Además, las mitocondrias son constantemente transportadas a través de las neuritas (dendrita o axón) para proporcionarles la energía suficiente a la periferia de la célula. Por tanto, cualquier alteración en el transporte mitocondrial puede conducir al agotamiento de energía y calcio, lo que puede provocar disfunción sináptica y pérdida de función neuronal (148).

Por otra parte, la excitotoxicidad por glutamato se debe a la elevada presencia de este en el espacio intracelular, debido a niveles reducidos de una proteína (EAAT2) la cual se encarga de introducir el glutamato dentro del astrocito. Curiosamente se ha encontrado esta deficiencia en el 80% de los cerebros post-mortem humanos y medula espinal de pacientes con ELA, siendo otra posible vía de neurodegeneración (148).

### **3.2.3. Enfermedad de Huntington**

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central, de carácter progresivo y de transmisión autosómica dominante (149), es considerada una enfermedad rara de baja prevalencia con una edad media de aparición entre los 35 y 50 años (150). Se sabe que es causado por una mutación resultante de la repetición de tres nucleótidos, citosina-adenina-guanina o triplete CAG (poliglutamina) en el gen huntingtina, localizada en el brazo corto del cromosoma 4, generando una proteína huntingtina anormal (149, 150); se ha encontrado que, según la expansión individual de estos tripletes, puede existir una anticipación genética, generándose un inicio más temprano de la enfermedad (149, 150). Clínicamente se caracteriza por una triada de sintomatología motora, cognitiva y psiquiátrica (150), apareciendo generalmente estos síntomas entre los 35 y 40 años de edad, aunque también se han registrado casos raros desde los 5 años de edad (149); el síntoma más característico corresponde a la corea que corresponde a movimientos involuntarios de tipo hiperkinético, espontáneos, excesivos, arrítmicos e irregulares en el tiempo que migran de una parte del cuerpo a la otra, dando la apariencia de una danza (151). El tiempo medio de supervivencia es su aparición (149) y aún no se ha encontrado una cura, enfocándose su tratamiento en el manejo de los síntomas como la corea, la depresión y la ansiedad (150, 151).

- **Epidemiología**

La enfermedad de Huntington se encuentra distribuida en todo el mundo y no existen diferencias entre hombres y mujeres. En 2016, se estimó una prevalencia mundial de 2,7 por 100000 habitantes, existiendo diferencias entre regiones de todo el mundo (2,1 a 10 por 100 mil habitantes (149); algo menor en países del este asiático y en la población de raza negra, mientras que su mayor prevalencia se da en la región del lago de Maracaibo, Venezuela, en la isla de Tasmania (sur de Australia) y en Moray Firth de Escocia. En cuanto a su incidencia, se estima entre 1 y 4 casos por millón de habitantes (151); Europa tiene una incidencia de 3 a 7 casos por 100000 habitantes mientras que en Estados Unidos y Chile es de 4 a 8 por cada 100000 habitantes (152).

A través de estudios genealógicos se cree que la enfermedad se inició en el oeste de Europa (Francia, Alemania y Holanda) expandiéndose hasta América, Inglaterra, Sudáfrica y Australia (151).

- **Patogenia**

En la enfermedad de Huntington existe una degeneración del cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), lo que conlleva una pérdida de neuronas medias eferentes (MSN). Sin embargo, aunque se conoce que existe un origen genético, las alteraciones moleculares reportadas son amplias y aún no se conoce con exactitud los mecanismos involucrados en la patogenia de la enfermedad. Se han postulado algunas vías que serían responsables del desarrollo de la patología, en las que se incluye la formación de agregados, alteración de la homeostasis proteica, disfunción mitocondrial, alteración de, disfunción de la neuroglia, entre otros (153).

El sello distintivo de la EH es la presencia de agregados en el cerebro, los cuales se consideran cruciales en la patología de la EH. Estos agregados se componen

principalmente de huntingtina mutante pero también de otras proteínas como la ubiquitina, subunidades del proteasoma y chaperonas. Por ende, se consideraba razonable que exista un efecto deletéreo producto de la pérdida de estas proteínas funcionales atrapadas dentro de estos agregados. Aunque existen autores que apoyan la idea de que estos agregados más bien eran una coincidencia o incluso ejercían un efecto protector en la EH (153).

Se postula además a la disfunción mitocondrial como otra posible causa en la EH, ya que una función alterada en este organelo se asocia a neurodegeneración debido a defectos en producción de ATP, capacidad amortiguadora del calcio y apoptosis. Hay evidencia que sugiere que la proteína huntingtina interactúa de varias maneras con las mitocondrias, ya sea, interactuando con la membrana mitocondrial externa, alterando su transporte axonal, alterando la dinámica mitocondrial, provocando un daño a la mitocondria, el cual terminaría generando una alta carga de especies reactivas del oxígeno que a su vez causarían mayor daño mitocondrial (153). En apoyo, se ha encontrado que cerebros post-mortem de pacientes con HD y modelos experimentales muestran evidencia de daño oxidativo (154, 155).

Por otra parte, en la hipótesis de la disfunción de la neuroglia, se postula que los astrocitos, tipo principal de glía, también contribuyen en la EH. En apoyo, cuando la proteína huntingtina mutante se expresó tanto en astrocitos como neuronas, el fenotipo de la enfermedad empeora con relación a la expresión solo neuronal, confirmando la contribución de la astrogliá en la enfermedad (156), ya que estas células protegen a las neuronas y evitan la excitotoxicidad, y al estar dañadas no cumplen su función (153).

## **4. MICROPLÁSTICOS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

En los últimos años ha habido un aumento continuo de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, provocando un enorme interés y esfuerzos de investigación para determinar su etiología. El origen genético de estas enfermedades se ha cuestionado cada vez más, mientras que un cuerpo de evidencia apunta a la contribución de factores ambientales en su fisiopatología (157). En ese sentido y como fue mencionado en el capítulo anterior la contribución de los plásticos y particularmente los microplásticos parecieran jugar un rol importante como factores de riesgo de estas enfermedades. Estos son capaces de generar una serie de efectos tóxicos una vez que se encuentran dentro del organismo y también albergan numerosas sustancias químicas peligrosas como parte de su producción como los bisfenoles y los ftalatos, los cuales se ha demostrado que pueden inducir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de (EP) Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (131).

### **4.1. ¿Cómo podrían vincularse los microplásticos con las EN?**

Diversos estudios han establecido que los microplásticos tienen la capacidad de generar efectos neurotóxicos, pudiendo estar directa o indirectamente relacionado con la generación de enfermedades neurodegenerativas (61). Por ejemplo, se ha informado de neurotoxicidad *in vivo* luego de la exposición a material particulado, en el que se incluyen los MP, posiblemente debido al estrés oxidativo y a la activación de la microglía en el cerebro generado por el contacto directo o indirecto de estas partículas, resultando en un daño neuronal (158). Además, se ha asociado la exposición a la contaminación del tráfico con déficit cognitivo leve en los ancianos, aumentando el riesgo de padecer de Alzheimer (159) y una mayor incidencia de demencia (160), y como se mencionó en el capítulo 2, se cree que las mayores fuentes de microplásticos en el aire se encuentra en el polvo de las ciudades y en las partículas liberadas de los neumáticos de los autos (73). De hecho, diversos estudios demuestran que los microplásticos pueden alterar la función y el

comportamiento cerebral (124). En apoyo, se ha encontrado que la exposición a MP puede inducir neurotoxicidad al dañar la peroxidación de lípidos en peces; también podrían inhibir varios neurotransmisores, entre ellos la dopamina (161), principal neurotransmisor involucrado en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Los MP también inhiben la acetilcolinesterasa (AChE) importante indicador de neurotoxicidad, la cual se encarga de inactivar a la acetilcolina (ACh), que es vital para la neurotransmisión colinérgica y sinapsis cerebrales colinérgicas y así mantener un buen funcionamiento del sistema neuromuscular (116), por tanto, los microplásticos también podrían conducir a disfunción neurológica y neuromuscular.

Por otro lado, también es posible que gran parte del daño neurotóxico generado por los microplásticos sea debido a vías indirectas, pues aún no se sabe con certeza si los microplásticos efectivamente tendrían la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), sino hasta tamaños muy pequeños (91), por tanto se postula a los aditivos químicos que forman parte de estos como potencial generador de neurotoxicidad (162, 163).

#### **4.2. Aditivos químicos en microplásticos y EN**

Estudios recientes advierten que los microplásticos pueden ejercer efectos tóxicos debido a los productos químicos utilizados en los plásticos, además de los propios microplásticos (162). Estas sustancias químicas contenidas en los microplásticos se dividen en sustancias químicas aditivas, entre los que destacan el bisfenol A (BPA) y di (2-etilhexil) ftalato (DEHP); que se añaden durante el proceso de fabricación de los plásticos y mejoran sus propiedades y durabilidad, y sustancias adsorbidas debido a la hidrofobicidad de los microplásticos, como los contaminantes orgánicos persistentes (COP) y metales pesados (163). Se sugiere que es más probable que los aditivos químicos contribuyan de mayor manera al daño generado por los microplásticos en relación con las sustancias adsorbidas (163), y se piensa que su toxicidad comenzaría una vez que los plásticos son convertidos en micro y nanoplásticos, ya que el área de superficie aumenta y los químicos se pueden eluir (1).

Algunas de estos aditivos químicos como los bisfenoles y ftalatos, son reconocidos disruptores hormonales y considerados potentes neurotóxicos ambientales (157), y a pesar de que se cree que las concentraciones expuestas a estos contaminantes es baja, las concentraciones son bajas solo cuando se mira al contaminante por separado. Por tanto, no es difícil imaginar que el propio daño provocado por los microplásticos junto con el efecto tóxico de estos aditivos, puedan ser responsables de la patología de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson (164).

#### **4.2.1. Bisfenoles, ftalatos y alteración cerebral.**

Los bisfenoles son un grupo de sustancias químicas artificiales, sintetizados inicialmente como hormonas estrogénicas pero que ahora se emplean como estabilizadores en la fabricación de innumerables productos plásticos, principalmente de policarbonato, resinas epoxi y fenólicas y muchos otros productos como materiales de envasado de alimentos y bebidas (157). Mientras que los ftalatos corresponden a una familia de ésteres químicos sintéticos de ácido ftálico utilizados como plastificantes para aumentar la flexibilidad y elasticidad de plásticos (como el PVC); también se utilizan en productos de cuidado personal, cosméticos y productos farmacéuticos (165). Se ha comprobado la capacidad de estas sustancias de producir daño en el organismo, por ejemplo, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que el bisfenol A (BPA) imita e interfiere con la acción de las hormonas estrogénicas endógenas y se ha relacionado con trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes, y con enfermedades cardiovasculares (166). Sin embargo, en el último tiempo junto con el aumento de estas sustancias, diversos estudios han comprobado su capacidad de inducir neurotoxicidad en animales y seres humanos, interfiriendo con el desarrollo de redes neuronales que controlan sistemas endocrinos y funciones cerebrales (167), y afectando la plasticidad sináptica dando como resultado muerte celular (168). Por ejemplo, un estudio con ratones indican que la exposición al BPA podría alterar el desarrollo del cerebro y alterar los comportamientos al afectar la diferenciación y conectividad de las neuronas y la plasticidad sináptica (169), lo que en consecuencia conduce a depresión y ansiedad, disminuye la capacidad de aprendizaje y memoria, y cambia la actividad espontánea (170). Además, se ha demostrado que la exposición prenatal al BPA puede alterar el

desarrollo normal del cerebro en las primeras etapas de vida (171). Los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a los efectos neurológicos de la exposición al BPA son muy diversos, entre estos se incluyen: disrupción endocrina, efectos mitocondriales, epigenéticos e inflamatorios, estrés oxidativo y desequilibrio en los niveles de calcio (172).

Por otro lado, se ha comprobado que los ftalatos ejercen efectos similares, por ejemplo, la exposición a ftalato de bis (2-etilhexilo) o DEHP puede afectar el desarrollo neuroconductual en los niños (173), produce anomalías neurológicas en aves (174), también se ha observado que exposición prenatal o perinatal a corto plazo produce neurodegeneración en descendencia de ratones (175), y que la exposición aguda como prolongada a esta sustancia produce neurotoxicidad en *Caenorhabditis elegans* (176).

#### **4.2.2. Enfermedad de Alzheimer y exposición a bisfenoles y ftalatos**

La exposición al bisfenol A podría estar involucrado en la patogenia de la enfermedad del Alzheimer, que como se discutió anteriormente es la enfermedad neurodegenerativa más común en las personas mayores, caracterizada por una pérdida progresiva de la memoria, deterioro cognitivo y finalmente demencia. En apoyo, se ha determinado que el BPA eleva enormemente el estrés oxidativo y el péptido  $\beta$ -amiloide en la corteza y el hipocampo del cerebro de personas con EA, al mismo tiempo que aumenta la neuroinflamación y la hiperfosforilación de la proteína tau. Además, las expresiones de APP (proteína precursora del péptido  $\beta$ -amiloide) y proteína tau aumentan considerablemente tras la exposición al bisfenol A, que en consecuencia pueden conducir a un incremento en la expresión de  $A\beta$  y proteína tau mejorada, lo que podría favorecer su acumulación y conducir al desarrollo del Alzheimer (177).

Por otro lado, en un estudio utilizando modelos de *Caenorhabditis elegans* se postuló el posible vínculo entre el DEHP y la enfermedad de Alzheimer. Se investigó si la exposición crónica y temprana al DEHP afectaba a la EA a través de la toxicidad

provocada por el péptido  $\beta$  el cual está implicado en la patogénesis de la enfermedad; se encontró un aumento significativo en la parálisis inducida por  $A\beta$ , sugiriendo que la exposición prolongada al DEHP aumentaba la toxicidad de  $A\beta$ ; además, se observó que la exposición crónica al DEHP aumentaba significativamente los niveles de ROS, las cuales están estrechamente con la generación de estrés oxidativo y la deposición de  $A\beta$  en la EA, encontrándose un aumento significativo en la deposición de  $A\beta$  en los nemátodos (178).

En resumen, estos estudios sugieren que, por un lado, existen potenciales riesgos para la salud humana asociados con la EA debido a la exposición crónica y temprana al DEHP y que en conjunto con el bisfenol A pudiesen contribuir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer aumentando la deposición del péptido  $\beta$  tóxico y proteína tau y además generando daño mediante estrés oxidativo que al mismo tiempo también está involucrado en estos dos procesos anteriores.

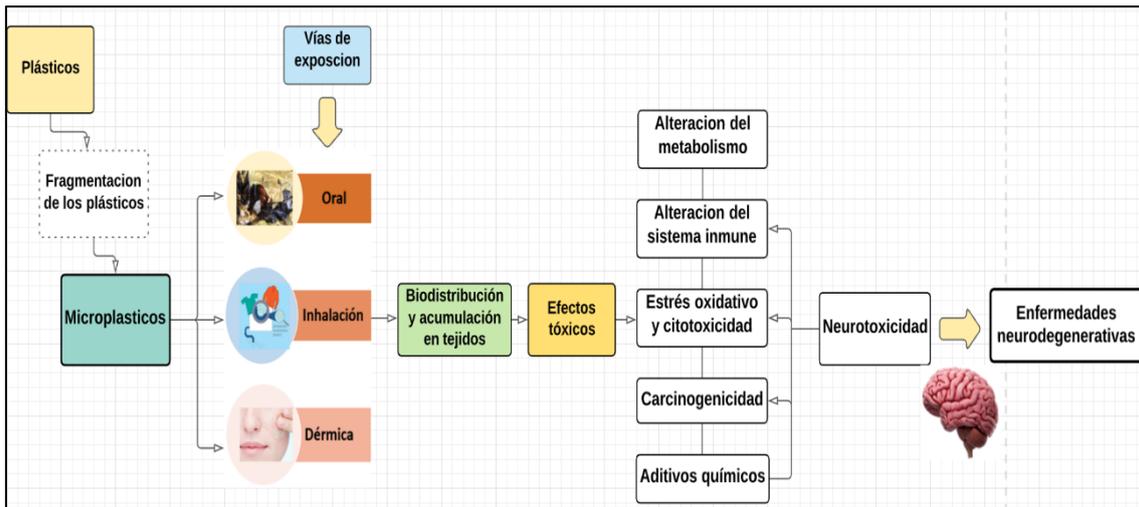
#### **4.2.2. Enfermedad de Parkinson y exposición a bisfenoles y ftalatos**

La enfermedad de Parkinson (EP) como se mencionó anteriormente corresponde a la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer y se caracteriza por una gran pérdida de sus neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia negra dentro del mesencéfalo y la acumulación de proteínas intracelulares ( $\alpha$ -sinucleína principalmente). Se ha postulado y existe evidencia de que el BPA modifica las vías dopaminérgicas cerebrales y, por tanto, puede estar asociado a la EP (172). En un estudio realizado en ratas adultas que recibieron una microinyección con BPA se observó una degeneración de las neuronas dopaminérgicas estriatales; en este mismo estudio, ratas expuestas 5 días a BPA mostraron un aumento de la actividad motora espontánea, lo cual podría estar relacionado a un aumento de la  $\alpha$ -sinucleína en la sustancia negra (179). También se ha demostrado que la exposición prenatal y durante la lactancia de ratones a BPA, aumentan los niveles de dopamina en diferentes regiones del cerebro, incluyendo a la sustancia negra (180); el aumento de los niveles de este neurotransmisor y consecuente desregulación puede ejercer efectos neurotóxicos y citotóxicos dentro de las neuronas

dopaminérgicas, generando disfunción mitocondrial que podría conducir a la acumulación aberrante de  $\alpha$ -sinucleína en la sustancia negra, sello distintivo de la EP (181).

A pesar de que muchos autores relacionan el daño neurológico provocado por la exposición a disruptores hormonales como los ftalatos, con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas el Parkinson (131, 164), su relación aún no se encuentra bien estudiada, sin embargo, se han encontrado algunos indicios de que estos compuestos podría influir en la patogenia. En un estudio realizado por Nassan, F. en 2019, se observó que las concentraciones urinarias de ácido quinolínico (QA), excitotoxina implicada en diversos trastornos neurológicos, aumentaban cuando se exponía a concentraciones elevadas de ftalato de dibutilo (DPB), por tanto, se cree que la acumulación de QA debido a concentraciones elevadas de DPB podría estar implicado en la enfermedad de Parkinson (182).

En resumen, los microplásticos son producto de la degradación de plásticos más grandes o diseñados a propósito, principalmente para su uso en cosméticos. Estas partículas son capaces de absorberse vía oral, inhalarse o potencialmente entrar por la piel. Se acumularían y transportarían vía sanguínea y tejidos linfáticos a los tejidos donde podrían generar diversos efectos tóxicos producto del alojamiento de la partícula en el tejido o producto de la lixiviación de los químicos que son parte de su estructura. Específicamente el cerebro es susceptible al daño por agentes tóxicos, sitio en el cual los microplásticos generan estrés oxidativo y alteran la homeostasis cerebral, siendo la base de algunas enfermedades neurodegenerativas (Figura 19).



**Figura 19. Resumen de las vías de entrada al organismo, efectos generados y potencial desarrollo de enfermedades neurodegenerativas por microplásticos.**  
 Fuente: Elaboración propia por: (Quezada, F. 2021).

### 4.3. Propuesta

El estrés oxidativo juega un papel crucial en la fisiopatología de varias enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, el Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y Huntington (183). El cerebro es vulnerable al daño por estrés oxidativo debido a su alto uso de energía, bajos niveles de depuradores endógenos (vitamina C, catalasa, SOD, entre otras), alta demandas metabólicas y su alto contenido celular de lípidos y proteínas (158). En ese sentido está demostrado que los microplásticos son capaces de inducir un incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno en órganos incluido el cerebro, mecanismos de daño a nivel de ADN y ARN y alterar la homeostasis del sistema inmune, conduciendo a un aumento del estrés oxidativo (61, 108). Se ha encontrado que el factor de transcripción Nrf2 (factor nuclear 2 derivado del eritroide 2), principal regulador de los genes relacionados con el estrés oxidativo (promueve la expresión de enzimas antioxidantes como GR, GPX y SOD) se encuentra dañado o alterado en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y ELA (184). Por otro lado, curiosamente en un estudio realizado en el zooplancton *Paracyclopsina nana*, popular modelo para estudios ecotoxicológicos, se encontró que la ingesta de los microplásticos causaba un aumento de la activación de este

factor, lo que se comprobó posteriormente al administrar NAC (eliminador de las ROS), donde no se observó activación de Nrf2 (185). Es por ello que planteo que los microplásticos pueden ser desencadenantes del estrés oxidativo observado en las enfermedades neurodegenerativas, donde una vía molecular podría ser al desregular el factor de transcripción Nrf2.

## VI. CONCLUSIÓN

La producción masiva y creciente de plásticos en el mundo, genera un mayor riesgo de exposición de microplásticos hacia las personas, ya que estas partículas plásticas tienen la capacidad de ingresar al organismo por diferentes vías, ya sea por vía oral mediante el consumo indirecto de microplásticos a través de alimentos que se encuentren contaminados y mediante la inhalación, a través de microplásticos que se encuentran dispersos en el ambiente, principalmente producto del desgaste de neumáticos de vehículos, fibras que se desprenden de la ropa o del polvo de las ciudades. Existe también el ingreso por vía dérmica, sin embargo, es una vía de ingreso menos común y permitiría el ingreso de partículas plásticas del orden de los nanómetros, por tanto, aún queda por evaluar esta vía como una posible vía de ingreso de los microplásticos.

Los diversos efectos que estos provocarían una vez que ingresan al organismo son preocupantes. Hasta el momento se ha concluido que los microplásticos son capaces de generar estrés oxidativo, alteración del sistema inmune, alteración del metabolismo energético, translocarse a tejidos distantes, y provocar neurotoxicidad. Además, existe una preocupación adicional por el uso de aditivos en los plásticos, como los plastificantes y estabilizadores donde se incluyen los ftalatos como el DEHP y bisfenoles como el BPA que generan un efecto toxico adicional sobre las células. La cooperación de los microplásticos en la generación de patologías, entre ellas las enfermedades neurodegenerativas pareciesen ser una realidad pues se ha comprobado que los microplásticos ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas mediante estrés oxidativo, la acción de citoquinas proinflamatorias y otras vías que alteran el comportamiento cerebral. Por otro lado, se ha observado la participación de los aditivos químicos como un efecto toxico adicional en los microplásticos con una relación en la generación de daño neurológico y, por ende, su relación con las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, todos estos efectos con la posible relación de los microplásticos y sus aditivos con la generación de enfermedades neurodegenerativas, aún es un hecho que debe ser mayormente estudiado, ya que la mayoría de los estudios han sido probados en animales (ratones, peces, moluscos, nemátodos, cultivos celulares), quedando aún por demostrar los efectos que provocarían en el ser humano, dependiendo de la susceptibilidad de cada persona y las concentraciones de microplásticos y aditivos a las cuales se ven expuestos.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and Human Health: A Micro Issue? *Environmental Science & Technology*. 2017;51(12):6634-47.
2. Prüst M, Meijer J, Westerink RHS. The plastic brain: neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *Part Fibre Toxicol*. 2020;17(1):24.
3. Halden R. Plastic and Health Risks. *Annual review of public health*. 2010;31(1):179-94.
4. Andrady AL, Neal MA. Applications and societal benefits of plastics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*. 2009;364(1526):1977-84.
5. Thompson RC, Swan SH, Moore CJ, vom Saal FS. Our plastic age. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*. 2009;364(1526):1973-6.
6. Andrady A. The plastic in microplastics: A review. *Marine Pollution Bulletin*. 2017;119(1):12-22.
7. Olarte F. Tipos de plásticos: Toxicidad y usos 2019 [
8. Shah AA, Hasan F, Hameed A, Ahmed S. Biological degradation of plastics: A comprehensive review. *Biotechnology Advances*. 2008;26(3):246-65.
9. PlasticsEurope. Tipos de plásticos 2020 [
10. QuimiNet. ¿Qué es el polioximetileno-POM? 2006 [
11. Carbone H, Irland F. Policarbonato en fachadas 2016.
12. Moore Z. Perfil químico: Naylon de EE.UU. 2017 [
13. Ribba L, Ochoa O, Díaz E, Goyanes S. Alternativa a los plásticos convencionales. Las dos caras de los plásticos verdes. In: Sbarbati N, editor. *Residuos plásticos en Argentina Su impacto ambiental y el desafío de la economía circular Combinado*. Buenos Aires, Argentina: Sbarbati,N.; 2020. p. 42-5.
14. Van den M, Molenveld K, Van der M, Bos H. Bio-based and biodegradable plastics- Facts and Figures. Final ed. Wageningen, Países Bajos: Bolck, C.; 2017.
15. Picone J, Seraffini G. La industria del reciclado del plástico en Argentina. In: Sbarbati N, editor. *Residuos plásticos en Argentina Su impacto ambiental y el desafío de la economía circular*. Combinado. Primera ed. Buenos Aires, Argentina: Sbarbati, N; 2020. p. 93.
16. PlasticsEurope. *Plastics the Facts 2019*. *Plastics: The facts 2019 An analysis of European Plastics Production, demand and waste data* [Internet]. 2019.
17. Moral J. Clasificación de los plásticos 2016 [
18. Coreño J, Méndez M. *Relacion estructura-propiedades de polímeros* 2010 [
19. Collectors P. ¿Cómo se hace el plástico? *Proceso de producción de plástico simplificado* 2020 [
20. Piatti T, Ferreira R. *Plásticos: Características, usos, producción e impactos ambientales*.2005. 49 p.
21. Bouwmeester H, Hollman PCH, Peters RJB. Potential Health Impact of Environmentally Released Micro- and Nanoplastics in the Human Food Production Chain: Experiences from Nanotoxicology. *Environmental Science & Technology*. 2015;49(15):8932-47.
22. PlasticsEurope. *An Analysis of European Plastics Production, Demand and Waste Data* [Internet]. 2016.
23. PlasticsEurope. *Plastics the Facts 2017* 2017 [
24. PlasticsEurope. *Plastics the Facts 2018* 2018 [
25. Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv*. 2017;3(7):e1700782.

26. Kaza S, Yao L, Bhada P, Van Woerden F. *What a Waste 2.0: A Global Snapshot of Solid Waste Management to 2050*. Segunda ed. Washington DC 2018.
27. asipla. *Estadísticas industria del plástico 2018-2019* [
28. Posada B. *La degradación de los plásticos* 2021:67-86.
29. Barnes DK, Galgani F, Thompson RC, Barlaz M. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1526):1985-98.
30. Fadeeva Z, Van Berkel R. 'Unlocking circular economy for prevention of marine plastic pollution: An exploration of G20 policy and initiatives'. *J Environ Manage*. 2021;277:111457.
31. Ramirez-Llodra E, Tyler PA, Baker MC, Bergstad OA, Clark MR, Escobar E, et al. Man and the last great wilderness: human impact on the deep sea. *PLoS One*. 2011;6(8):e22588.
32. Cordova MR, Nurhati IS. Major sources and monthly variations in the release of land-derived marine debris from the Greater Jakarta area, Indonesia. *Sci Rep*. 2019;9(1):18730.
33. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health? *Maturitas*. 2018;115:64-8.
34. Thompson Rea. *Lost at Sea: Where is All the Plastic?* *Science*. 2004;304(5672):838.
35. Correa J. *Revisión de la problemática de la contaminación por microplásticos en el recurso hídrico Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2020*.
36. Shim W, Hong S, Eo S. *Microplastic contamination in aquatic environments: an emerging issue of environmental urgency*. Primera ed. Amsterdam 2018.
37. Hwang J, Choi D, Han S, Jung SY, Choi J, Hong J. Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci Rep*. 2020;10(1):7391.
38. Cole M, Galloway TS. Ingestion of Nanoplastics and Microplastics by Pacific Oyster Larvae. *Environmental Science & Technology*. 2015;49(24):14625-32.
39. Holmes LA, Turner A, Thompson RC. Adsorption of trace metals to plastic resin pellets in the marine environment. *Environ Pollut*. 2012;160(1):42-8.
40. Rochman CM, Hentschel BT, Teh SJ. Long-term sorption of metals is similar among plastic types: implications for plastic debris in aquatic environments. *PLoS One*. 2014;9(1):e85433.
41. Browne MA, Niven SJ, Galloway TS, Rowland SJ, Thompson RC. Microplastic moves pollutants and additives to worms, reducing functions linked to health and biodiversity. *Curr Biol*. 2013;23(23):2388-92.
42. Rochman CM, Hoh E, Kurobe T, Teh SJ. Ingested plastic transfers hazardous chemicals to fish and induces hepatic stress. *Sci Rep*. 2013;3:3263.
43. *Opening plastic packaging produces microplastics*. *C&EN Global Enterprise*. 2020;98(11):10-.
44. Rochman C, Brookson C, Bikker J, al. e. Rethinking microplastics as a diverse contaminant suite. 2019;38:703-11.
45. Helm PA. Improving microplastics source apportionment: a role for microplastic morphology and taxonomy? *Analytical Methods*. 2017;9(9):1328-31.
46. Rodríguez A, Pereira R. *Morphological and Physical Characterization of Microplastics. Characterization and Analysis of Microplastics*. Vigo: Barceló, D. ; 2017. p. 56-8.
47. Stolte A, Forster S, Gerds G, Schubert H. Microplastic concentrations in beach sediments along the German Baltic coast. *Marine Pollution Bulletin*. 2015;99(1):216-29.

48. Hidalgo-Ruz V, Gutow L, Thompson RC, Thiel M. Microplastics in the Marine Environment: A Review of the Methods Used for Identification and Quantification. *Environmental Science & Technology*. 2012;46(6):3060-75.
49. de Haan WP, Sanchez-Vidal A, Canals M. Floating microplastics and aggregate formation in the Western Mediterranean Sea. *Marine Pollution Bulletin*. 2019;140:523-35.
50. Lebreton LCM, van der Zwet J, Damsteeg J-W, Slat B, Andrady A, Reisser J. River plastic emissions to the world's oceans. *Nature Communications*. 2017;8(1):15611.
51. Li Y, Lu Z, Zheng H, Wang J, Chen C. Microplastics in surface water and sediments of Chongming Island in the Yangtze Estuary, China. *Environmental Sciences Europe*. 2020;32(1):15.
52. Banerjee A, Shelver WL. Micro- and nanoplastic induced cellular toxicity in mammals: A review. *Science of The Total Environment*. 2021;755:142518.
53. Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E, Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *Journal of Hazardous Materials*. 2018;344:179-99.
54. Yu F, Yang C, Zhu Z, Bai X, Ma J. Adsorption behavior of organic pollutants and metals on micro/nanoplastics in the aquatic environment. *Science of The Total Environment*. 2019;694:133643.
55. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(4).
56. Brennecke D, Duarte B, Paiva F, Caçador I, Canning-Clode J. Microplastics as vector for heavy metal contamination from the marine environment. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*. 2016;178:189-95.
57. Kirstein IV, Kirmizi S, Wichels A, Garin-Fernandez A, Erler R, Löder M, et al. Dangerous hitchhikers? Evidence for potentially pathogenic *Vibrio* spp. on microplastic particles. *Marine Environmental Research*. 2016;120:1-8.
58. Prinz N, Korez Š. Understanding How Microplastics Affect Marine Biota on the Cellular Level Is Important for Assessing Ecosystem Function: A Review. In: Jungblut S, Liebich V, Bode-Dalby M, editors. *YOUMARES 9 - The Oceans: Our Research, Our Future: Proceedings of the 2018 conference for YOUng MARine REsearcher in Oldenburg, Germany*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 101-20.
59. Cox KD, Covernton GA, Davies HL, Dower JF, Juanes F, Dudas SE. Human Consumption of Microplastics. *Environmental Science & Technology*. 2019;53(12):7068-74.
60. Zhang Q, Xu EG, Li J, Chen Q, Ma L, Zeng EY, et al. A Review of Microplastics in Table Salt, Drinking Water, and Air: Direct Human Exposure. *Environmental Science & Technology*. 2020;54(7):3740-51.
61. Prata JC, da Costa JP, Lopes I, Duarte AC, Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Science of The Total Environment*. 2020;702:134455.
62. Ward JE, Shumway SE. Separating the grain from the chaff: particle selection in suspension- and deposit-feeding bivalves. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*. 2004;300(1-2):83-130.
63. Jambeck JR, Geyer R, Wilcox C, Siegler TR, Perryman M, Andrady A, et al. Marine pollution. Plastic waste inputs from land into the ocean. *Science*. 2015;347(6223):768-71.

64. Qiu Q, Peng J, Yu X, Chen F, Wang J, Dong F. Occurrence of microplastics in the coastal marine environment: First observation on sediment of China. *Marine Pollution Bulletin*. 2015;98(1):274-80.
65. Van Cauwenberghe L, Janssen CR. Microplastics in bivalves cultured for human consumption. *Environmental Pollution*. 2014;193:65-70.
66. Mazurais D, Ernande B, Quazuguel P, Severe A, Huelvan C, Madec L, et al. Evaluation of the impact of polyethylene microbeads ingestion in European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae. *Marine Environmental Research*. 2015;112:78-85.
67. Oliveira M, Ribeiro A, Hylland K, Guilhermino L. Single and combined effects of microplastics and pyrene on juveniles (0+ group) of the common goby *Pomatoschistus microps* (Teleostei, Gobiidae). *Ecological Indicators*. 2013;34:641-7.
68. Liebezeit G, Liebezeit E. Non-pollen particulates in honey and sugar. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2013;30(12):2136-40.
69. Yang D, Shi H, Li L, Li J, Jabeen K, Kolandhasamy P. Microplastic Pollution in Table Salts from China. *Environmental Science & Technology*. 2015;49(22):13622-7.
70. Oßmann BE, Sarau G, Holtmannspötter H, Pischetsrieder M, Christiansen SH, Dicke W. Small-sized microplastics and pigmented particles in bottled mineral water. *Water Res*. 2018;141:307-16.
71. Shruti VC, Pérez-Guevara F, Elizalde-Martínez I, Kutralam-Muniasamy G. First study of its kind on the microplastic contamination of soft drinks, cold tea and energy drinks - Future research and environmental considerations. *Science of The Total Environment*. 2020;726:138580.
72. Prata JC. Airborne microplastics: Consequences to human health? *Environmental Pollution*. 2018;234:115-26.
73. Boucher J, Friot D. Primary Microplastics in the Oceans: A global Evaluation of Sources. Primera ed. Suiza: Lundin, C. Sousa, J.; 2017. 7 p.
74. Dris R, Gasperi J, Mirande C, Mandin C, Guerrouache M, Langlois V, et al. A first overview of textile fibers, including microplastics, in indoor and outdoor environments. *Environmental Pollution*. 2017;221:453-8.
75. Dris R, Gasperi J, Rocher V, Saad M, Renault N, Tassin B. Microplastic contamination in an urban area: a case study in Greater Paris. *Environmental Chemistry*. 2015;12(5):592-9.
76. Liebezeit G, Liebezeit E. Origin of Synthetic Particles in Honeys. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2015;65(2):143-7.
77. Vianello A, Jensen RL, Liu L, Vollertsen J. Simulating human exposure to indoor airborne microplastics using a Breathing Thermal Manikin. *Scientific Reports*. 2019;9(1):8670.
78. Kaur S, Nieuwenhuijsen MJ, Colvile RN. Fine particulate matter and carbon monoxide exposure concentrations in urban street transport microenvironments. *Atmospheric Environment*. 2007;41(23):4781-810.
79. Revel M, Châtel A, Mouneyrac C. Micro(nano)plastics: A threat to human health? *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2018;1:17-23.
80. Van Tienhoven EAE, Korbee D, Schipper L, Verharen HW, De Jong WH. In vitro and in vivo (cyto)toxicity assays using PVC and LDPE as model materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006;78A(1):175-82.
81. Sharma S, Chatterjee S. Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: a short review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(27):21530-47.

82. des Rieux A, Ragnarsson EG, Gullberg E, Pr eat V, Schneider YJ, Artursson P. Transport of nanoparticles across an in vitro model of the human intestinal follicle associated epithelium. *Eur J Pharm Sci.* 2005;25(4-5):455-65.
83. Fr ohlich E, Samberger C, Kueznik T, Absenger M, Roblegg E, Zimmer A, et al. Cytotoxicity of nanoparticles independent from oxidative stress. *J Toxicol Sci.* 2009;34(4):363-75.
84. Sch urch S, Geiser M, Lee MM, Gehr P. Particles at the airway interfaces of the lung. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 1999;15(3):339-53.
85. Powell JJ, Faria N, Thomas-McKay E, Pele LC. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J226-33.
86. Geiser M, Schurch S, Gehr P. Influence of surface chemistry and topography of particles on their immersion into the lung's surface-lining layer. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(5):1793-801.
87. Geiser M, Kreyling WG. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part Fibre Toxicol.* 2010;7:2.
88. Deville S, Penjweini R, Smisdom N, Notelaers K, Nelissen I, Hooyberghs J, et al. Intracellular dynamics and fate of polystyrene nanoparticles in A549 Lung epithelial cells monitored by image (cross-) correlation spectroscopy and single particle tracking. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(10 Pt A):2411-9.
89. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Sch urch S, Kreyling W, Schulz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect.* 2005;113(11):1555-60.
90. Paul MB, Stock V, Cara-Carmona J, Lisicki E, Shopova S, Fessard V, et al. Micro- and nanoplastics – current state of knowledge with the focus on oral uptake and toxicity. *Nanoscale Advances.* 2020;2(10):4350-67.
91. Deng Y, Zhang Y, Lemos B, Ren H. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific Reports.* 2017;7(1):46687.
92. Galloway TS. Micro- and Nano-plastics and Human Health. In: Bergmann M, Gutow L, Klages M, editors. *Marine Anthropogenic Litter.* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 343-66.
93. Ding J, Zhang S, Razanajatovo RM, Zou H, Zhu W. Accumulation, tissue distribution, and biochemical effects of polystyrene microplastics in the freshwater fish red tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Environmental Pollution.* 2018;238:1-9.
94. Mattsson K, Johnson EV, Malmendal A, Linse S, Hansson L-A, Cedervall T. Brain damage and behavioural disorders in fish induced by plastic nanoparticles delivered through the food chain. *Scientific reports.* 2017;7(1):11452-.
95. Hoelting L, Scheinhardt B, Bondarenko O, Schildknecht S, Kapitza M, Tanavde V, et al. A 3-dimensional human embryonic stem cell (hESC)-derived model to detect developmental neurotoxicity of nanoparticles. *Archives of toxicology.* 2013;87(4):721-33.
96. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, et al. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International.* 2021;146:106274.
97. Lithner D, Larsson  , Dave G. Environmental and health hazard ranking and assessment of plastic polymers based on chemical composition. *Science of The Total Environment.* 2011;409(18):3309-24.

98. Alberts BJ, A. Lewis, J y col. Transporte a la célula desde la membrana plasmática endocitosis In: Science G, editor. *Biología molecular de la célula*. 4ª edición. ed. Nueva York 2002.
99. Bahadar H, Maqbool F, Niaz K, Abdollahi M. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. *Iranian biomedical journal*. 2016;20(1):1-11.
100. Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. Size-Dependent Proinflammatory Effects of Ultrafine Polystyrene Particles: A Role for Surface Area and Oxidative Stress in the Enhanced Activity of Ultrafines. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2001;175(3):191-9.
101. Hesler M, Aengenheister L, Ellinger B, Drexel R, Straskraba S, Jost C, et al. Multi-endpoint toxicological assessment of polystyrene nano- and microparticles in different biological models in vitro. *Toxicology in Vitro*. 2019;61:104610.
102. Mrakovcic M, Meindl C, Roblegg E, Fröhlich E. Reaction of monocytes to polystyrene and silica nanoparticles in short-term and long-term exposures. *Toxicology research*. 2014;3(2):86-97.
103. Mrakovcic M, Absenger M, Riedl R, Smole C, Roblegg E, Fröhlich LF, et al. Assessment of Long-Term Effects of Nanoparticles in a Microcarrier Cell Culture System. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56791.
104. Yacobi NR, Malmstadt N, Fazlollahi F, DeMaio L, Marchelletta R, Hamm-Alvarez SF, et al. Mechanisms of alveolar epithelial translocation of a defined population of nanoparticles. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2010;42(5):604-14.
105. Fröhlich E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:5577-91.
106. Hu M, Palić D. Micro- and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. *Redox Biology*. 2020;37:101620.
107. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmospheric Environment*. 2012;60:504-26.
108. Rahman A, Sarkar A, Yadav OP, Achari G, Slobodnik J. Potential human health risks due to environmental exposure to nano- and microplastics and knowledge gaps: A scoping review. *Science of The Total Environment*. 2021;757:143872.
109. Sternschuss G, Ostergard DR, Patel H. Post-implantation alterations of polypropylene in the human. *J Urol*. 2012;188(1):27-32.
110. Furukuma S, Fujii N. In vitro cytotoxicity evaluation of plastic marine debris by colony-forming assay. *Japanese Journal of Environmental Toxicology*. 2016;19(2):71-81.
111. Schirinzi GF, Pérez-Pomeda I, Sanchís J, Rossini C, Farré M, Barceló D. Cytotoxic effects of commonly used nanomaterials and microplastics on cerebral and epithelial human cells. *Environmental Research*. 2017;159:579-87.
112. Chiu HW, Xia T, Lee YH, Chen CW, Tsai JC, Wang YJ. Cationic polystyrene nanospheres induce autophagic cell death through the induction of endoplasmic reticulum stress. *Nanoscale*. 2015;7(2):736-46.
113. Xu XY, Lee WT, Chan AKY, Lo HS, Shin PKS, Cheung SG. Microplastic ingestion reduces energy intake in the clam *Atactodea striata*. *Marine Pollution Bulletin*. 2017;124(2):798-802.
114. Watts AJR, Urbina MA, Corr S, Lewis C, Galloway TS. Ingestion of Plastic Microfibers by the Crab *Carcinus maenas* and Its Effect on Food Consumption and Energy Balance. *Environmental Science & Technology*. 2015;49(24):14597-604.

115. Wright SL, Rowe D, Thompson RC, Galloway TS. Microplastic ingestion decreases energy reserves in marine worms. *Current Biology*. 2013;23(23):R1031-R3.
116. Wen B, Zhang N, Jin S-R, Chen Z-Z, Gao J-Z, Liu Y, et al. Microplastics have a more profound impact than elevated temperatures on the predatory performance, digestion and energy metabolism of an Amazonian cichlid. *Aquatic Toxicology*. 2018;195:67-76.
117. Fernandes EC, Silva CA, Braga AL, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC. Exposure to Air Pollutants and Disease Activity in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1609-14.
118. Bernatsky S, Smargiassi A, Barnabe C, Svenson LW, Brand A, Martin RV, et al. Fine particulate air pollution and systemic autoimmune rheumatic disease in two Canadian provinces. *Environ Res*. 2016;146:85-91.
119. Farhat SCL, Silva CA, Orione MAM, Campos LMA, Sallum AME, Braga ALF. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: A review. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(1):14-21.
120. Chang C. The immune effects of naturally occurring and synthetic nanoparticles. *Journal of Autoimmunity*. 2010;34(3):J234-J46.
121. Burgos-Aceves MA, Abo-Al-Ela HG, Faggio C. Physiological and metabolic approach of plastic additive effects: Immune cells responses. *Journal of Hazardous Materials*. 2021;404:124114.
122. Porta M. La nostra contaminació interna per residus plàstics i altres compostos ambientals. Sessions generals; Hospital del Mar, sala Josep Marull2020.
123. Wen B, Jin S-R, Chen Z-Z, Gao J-Z, Liu Y-N, Liu J-H, et al. Single and combined effects of microplastics and cadmium on the cadmium accumulation, antioxidant defence and innate immunity of the discus fish (*Symphysodon aequifasciatus*). *Environmental Pollution*. 2018;243:462-71.
124. Barboza LGA, Vieira LR, Branco V, Figueiredo N, Carvalho F, Carvalho C, et al. Microplastics cause neurotoxicity, oxidative damage and energy-related changes and interact with the bioaccumulation of mercury in the European seabass, *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus, 1758). *Aquatic Toxicology*. 2018;195:49-57.
125. Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, Bucsecs T, Trauner M, Reiberger T, et al. Detection of Various Microplastics in Human Stool: A Prospective Case Series. *Ann Intern Med*. 2019;171(7):453-7.
126. Reith W. Neurodegenerative Erkrankungen. *Der Radiologe*. 2018;58(3):241-58.
127. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017;9(7):a028035.
128. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease models & mechanisms*. 2017;10(5):499-502.
129. Garcés M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Madrid: Universidad Complutense; 2016.
130. Mundial B. Tasa de mortalidad en un año (por cada 1000 personas) 2021 [
131. Zeliger HI. Exposure to lipophilic chemicals as a cause of neurological impairments, neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Interdiscip Toxicol*. 2013;6(3):103-10.
132. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009;11(2):111-28.
133. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(8):a006239.

134. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Swarnkar S, Tota S, Nath C, et al. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular neurobiology*. 2016;53(1):648-61.
135. Andrews S. The molecular and cellular basis of neurodegenerative diseases. Wolfe M, editor: Wolfe, M; 2018.
136. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2017;15(1):1-8.
137. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;57(4):1105-21.
138. Sultana R, Mecocci P, Mangialasche F, Cecchetti R, Baglioni M, Butterfield DA. Increased protein and lipid oxidative damage in mitochondria isolated from lymphocytes from patients with Alzheimer's disease: insights into the role of oxidative stress in Alzheimer's disease and initial investigations into a potential biomarker for this dementing disorder. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(1):77-84.
139. salud Md. Guía clínica ENFERMEDAD DE PARKINSON. In: Vital DC, editor. Santiago2010.
140. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(3):363-79.
141. Marín DC, H. Ibarra, M. Gámez, M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Universidad Industrial de Santander. 2018;50(1).
142. Hurtado FC, M. Cárdenas, F. León, L. La enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores preventivos. Universidad Psychol. 2016;15.
143. Gómez MR, G. Morales, R. y col. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias (México, DF)*. 2012;17(1).
144. amiotrófica AedEl. ELA, La enfermedad España [
145. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-30.
146. Zapata-Zapata CH, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*. 2016;29(2):194-205.
147. Salud Md. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible- Esclerosis lateral amiotrófica. In: Evidencia DdEdTSySBe, editor. Primera edición ed. Santiago2017. p. Pag 6.
148. Ruiz A. FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: Universidad Zaragoza; 2016.
149. Salud Md. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Enfermedad de Huntington. In: evidencia DdEdTSySBel, editor. Primera edición ed. Santiago2017. p. Pag 6-8.
150. Arroyave P, Riveros M. Enfermedad de Huntigton. *Universitas Medica*. 2006;47(2):121-30.
151. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas Y, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. *Correo Científico Médico*. 2013;17:546-57.
152. Vallejo CS, M. Ávila, S y col. Síndrome de Huntington: revisión bibliográfica y actualización. *RECIMUNDO*. 2020.

153. Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017;7(7):a024240.
154. Stoy N, Mackay GM, Forrest CM, Christofides J, Egerton M, Stone TW, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease. *J Neurochem*. 2005;93(3):611-23.
155. Sorolla MA, Reverter-Branchat G, Tamarit J, Ferrer I, Ros J, Cabiscol E. Proteomic and oxidative stress analysis in human brain samples of Huntington disease. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(5):667-78.
156. Bradford J, Shin J-Y, Roberts M, Wang C-E, Sheng G, Li S, et al. Mutant huntingtin in glial cells exacerbates neurological symptoms of Huntington disease mice. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(14):10653-61.
157. Naderi M, Kwong RWM. A comprehensive review of the neurobehavioral effects of bisphenol S and the mechanisms of action: New insights from in vitro and in vivo models. *Environment International*. 2020;145:106078.
158. MohanKumar SMJ, Campbell A, Block M, Veronesi B. Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2008;29(3):479-88.
159. Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environmental research*. 2009;109(8):1004-11.
160. Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, Van Donkelaar A, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2017;389(10070):718-26.
161. Bhagat J, Zang L, Nishimura N, Shimada Y. Zebrafish: An emerging model to study microplastic and nanoplastic toxicity. *Science of The Total Environment*. 2020:138707.
162. Gallo F, Fossi C, Weber R, Santillo D, Sousa J, Ingram I, et al. Marine litter plastics and microplastics and their toxic chemicals components: the need for urgent preventive measures. *Environmental Sciences Europe*. 2018;30(1):1-14.
163. Kwon JH, Chang S, Hong SH, Shim WJ. Microplastics as a vector of hydrophobic contaminants: Importance of hydrophobic additives. *Integrated environmental assessment and management*. 2017;13(3):494-9.
164. Agin A, Blanc F, Bousiges O, Villette C, Philippi N, Demuyneck C, et al. Environmental exposure to phthalates and dementia with Lewy bodies: contribution of metabolomics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020;91(9):968-74.
165. Xu S, Zhang H, Pao P-C, Lee A, Wang J, Suen Chan Y, et al. Exposure to phthalates impaired neurodevelopment through estrogenic effects and induced DNA damage in neurons. *Aquatic Toxicology*. 2020;222:105469.
166. Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *International Journal of Medical Sciences*. 2015;12(12):926-36.
167. Negri-Cesi P. Bisphenol A interaction with brain development and functions. *Dose-Response*. 2015;13(2):1559325815590394.
168. Yin Z, Hua L, Chen L, Hu D, Li J, An Z, et al. Bisphenol-A exposure induced neurotoxicity and associated with synapse and cytoskeleton in Neuro-2a cells. *Toxicology in Vitro*. 2020;67:104911.
169. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(6):1084-93.
170. Zhou Y, Wang Z, Xia M, Zhuang S, Gong X, Pan J, et al. Neurotoxicity of low bisphenol A (BPA) exposure for young male mice: Implications for children

- exposed to environmental levels of BPA. *Environmental pollution*. 2017;229:40-8.
171. Braun JM, Muckle G, Arbuckle T, Bouchard MF, Fraser WD, Ouellet E, et al. Associations of prenatal urinary bisphenol A concentrations with child behaviors and cognitive abilities. *Environmental health perspectives*. 2017;125(6):067008.
  172. Rebolledo-Solleiro D, Castillo Flores LY, Solleiro-Villavicencio H. Impact of BPA on behavior, neurodevelopment and neurodegeneration. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26:363-400.
  173. Huang H-B, Kuo P-H, Su P-H, Sun C-W, Chen WJ, Wang S-L. Prenatal and childhood exposure to phthalate diesters and neurobehavioral development in a 15-year follow-up birth cohort study. *Environmental research*. 2019;172:569-77.
  174. Luo Y, Li X-N, Zhao Y, Du Z-H, Li J-L. DEHP triggers cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress in quail (*Coturnix japonica*) via modulating mitochondrial dynamics and biogenesis and activating Nrf2-mediated defense response. *Chemosphere*. 2019;224:626-33.
  175. Barakat R, Lin P-C, Park CJ, Best-Popescu C, Bakry HH, Abosalem ME, et al. Prenatal exposure to DEHP induces neuronal degeneration and neurobehavioral abnormalities in adult male mice. *Toxicological Sciences*. 2018;164(2):439-52.
  176. Li S-W, How CM, Liao VH-C. Prolonged exposure of di (2-ethylhexyl) phthalate induces multigenerational toxic effects in *Caenorhabditis elegans*. *Science of The Total Environment*. 2018;634:260-6.
  177. Engin AB, Engin A. Risk of Alzheimer's disease and environmental bisphenol A exposure. *Current Opinion in Toxicology*. 2021;25:36-41.
  178. Yen P-L, How CM, Hsiu-Chuan Liao V. Early-life and chronic exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate enhances amyloid- $\beta$  toxicity associated with an autophagy-related gene in *Caenorhabditis elegans* Alzheimer's disease models. *Chemosphere*. 2021;273:128594.
  179. Ishido M, Masuo Y. Temporal effects of bisphenol A on dopaminergic neurons: an experiment on adult rats. *Open Environmental Sciences*. 2014;8(1).
  180. Nakamura K, Itoh K, Yoshimoto K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neuroscience Letters*. 2010;484(1):66-70.
  181. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Molecular neurodegeneration*. 2019;14(1):1-21.
  182. Nassan FL, Gunn JA, Hill MM, Coull BA, Hauser R. High phthalate exposure increased urinary concentrations of quinolinic acid, implicated in the pathogenesis of neurological disorders: Is this a potential missing link? *Environmental research*. 2019;172:430-6.
  183. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine*. 2004;10(7):S18-S25.
  184. Bahn G, Jo DG. Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease Through Modulation of NRF2. *Neuromolecular Med*. 2019;21(1):1-11.
  185. Jeong C-B, Kang H-M, Lee M-C, Kim D-H, Han J, Hwang D-S, et al. Adverse effects of microplastics and oxidative stress-induced MAPK/Nrf2 pathway-mediated defense mechanisms in the marine copepod *Paracyclopsina nana*. *Scientific reports*. 2017;7:41323-.