



# EFECTOS POTENCIALES DE LOS MICROPLÁSTICOS EN LA SALUD HUMANA

FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Lourdes Morillo-Velarde Martínez



**EFFECTOS POTENCIALES DE LOS  
MICROPLÁSTICOS EN LA SALUD HUMANA**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTAD DE FARMACIA.

TRABAJO FIN DE GRADO. BIBLIOGRÁFICO.  
GRADO EN FARMACIA

Lourdes Morillo-Velarde Martínez

Sevilla, 21 de Julio. Facultad de Farmacia, Aula 1.1.

Departamento de Química Inorgánica

Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego

# EFECTOS POTENCIALES DE LOS MICROPLÁSTICOS EN LA SALUD HUMANA

Lourdes Morillo-Velarde Martínez. Facultad de Farmacia, C/Prof. García González s/n.

Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego.

Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, C/Prof. García González s/n.

## RESUMEN

La presente revisión bibliográfica está centrada en las posibles rutas de exposición y efectos de los microplásticos sobre la salud humana, demostrando que pueden llegar a ser una amenaza potencial para la salud pública y el ecosistema terrestre. Los microplásticos son contaminantes ambientales persistentes, generados a partir de grandes piezas de plásticos, que debido a su alto nivel de fragmentación, se descomponen inevitablemente siendo liberados al medio ambiente. Como consecuencia, se produce la penetración y acumulación de micropartículas de plástico en los organismos más bajos de la cadena alimentaria (*plancton*), conduciendo a una posible vía de exposición para los seres humanos a través de la ingestión de alimentos por vía oral. Asimismo, esta revisión muestra que la exposición humana puede resultar también de la inhalación del aire o polvo disgregado en el medio y por contacto directo dérmico con diversos productos cotidianos (cosméticos o textiles). Entre los estudios que se describen, se indica que el tamaño de dichas partículas influye significativamente en su capacidad de penetración y, por lo tanto, en su toxicidad. Dicha toxicidad que poseen los propios plásticos, es debido a la presencia de *aditivos químicos lixiviables* y contaminantes adsorbidos que generan fundamentalmente toxicidad hepática y toxicidad gastrointestinal, debido a que una vez que acceden al organismo, sufren una translocación y posterior absorción logrando acceder al torrente sanguíneo para difundirse por los órganos y células del organismo humano. Entre los mecanismos toxicológicos producidos en el cuerpo humano destacan *estrés oxidativo*, reacciones inflamatorias y trastornos del metabolismo. A pesar del conocimiento de los hechos mecanismos de interacción entre las partículas de los microplásticos y los componentes celulares de los organismos vivos.

**Palabras clave:** microplástico, contaminación, toxicidad, estrés oxidativo.

# ÍNDICE

1. Introducción
  - 1.1. Introducción a los plásticos
  - 1.2. Tipos de plásticos: fuentes y tamaño de los plásticos
2. Objetivos
3. Metodología
4. Resultados y discusión
  - 4.1. Rutas de exposición
    - 4.1.1. Vía oral
      - 4.1.1.1. Contaminación en la cadena alimentaria: ingestión de productos marinos
      - 4.1.1.2. Ingestión de agua potable
    - 4.1.2. Inhalación
    - 4.1.3. Vía dérmica
  - 4.2. Rutas de toxicidad de los microplásticos
    - 4.2.1. Estrés oxidativo e inflamación
    - 4.2.2. Translocación
    - 4.2.3. Alteración en la homeostasis energética y en el metabolismo lipídico
    - 4.2.4. Alteración en la función inmunológica
    - 4.2.5. Neurotoxicidad
    - 4.2.6. Vectores de microorganismos y tóxicos químicos
  - 4.3. Impacto de los microplásticos en la salud humana
    - 4.3.1. Cáncer
    - 4.3.2. Enfermedades neurodegenerativas
    - 4.3.3. Embarazo
    - 4.3.4. Lactancia
    - 4.3.5. Efectos sobre la salud respiratoria
5. Conclusión
6. Glosario
7. Acrónimos
8. Bibliografía

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Introducción a los plásticos

Los plásticos son cadenas constituidas por unidades repetidas de *polímeros* orgánicos sintéticos. Los plásticos se producen a través de la *polimerización* de varios monómeros y aditivos que dan como resultado un conjunto de características determinadas como la polaridad y la "vidriosidad" (Browne et al., 2011)

Las cadenas de polímeros orgánicos pueden estar ramificadas o *reticuladas* y en su mayoría incluyen la presencia de otros monómeros o *dímeros químicos* que poseen un tamaño inferior a 1 nm, constituyendo la integración bioquímica y determinando las propiedades fisicoquímicas que presentan los plásticos. Además, son añadidos varios aditivos químicos a los artículos plásticos, entre ellos, bisfenol A (BPA), ftalatos, difenilo polibromado (PBB), éteres y metales o metaloides para mejorar sus características y propiedades de resistencia, coloración o persistencia en el tiempo, clasificándolos como cancerígenos o *disruptores endocrinos (EDC)*. Por este motivo, será decisivo centrar nuevas líneas de investigación en estudiar los posibles destinos, efectos potenciales y el uso de aditivos químicos que contienen comúnmente los plásticos.

Hoy en día, la mayoría de los productos plásticos son utilizados en campos de la salud y de la medicina, de la industria química, de la construcción, y además, son muy útiles en el sector industrial y agrícola. Existen más de 5000 tipos diferentes de plásticos en el mercado, los más demandados y utilizados en el comercio son: el polietileno (PE), el poliestireno (PS), el polipropileno (PP), el poliuretano (PU), el polipropileno (PP), el cloruro de polivinilo (PVC) y el tereftalato de polietileno (PET). Los artículos plásticos que posteriormente serán denominados microplásticos son muy heterogéneos en cuanto a su composición química, diámetro, forma, densidad específica y color.

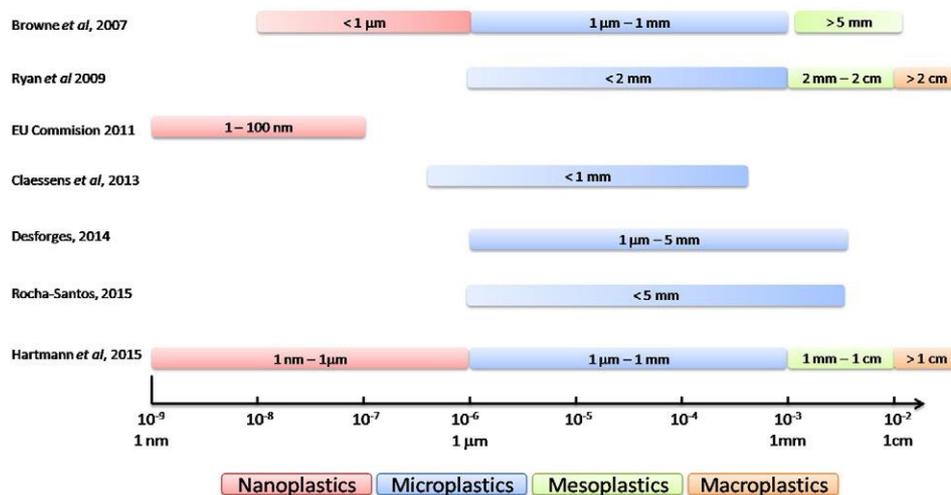
En la actualidad, la contaminación debida a plásticos y derivados de los mismos, como los microplásticos, es una preocupación medioambiental que genera un foco de atención pública a nivel mundial dado que estos son contaminantes ubicuos, duraderos y generadores de estrés oxidativos en el sistema. La inadecuada gestión de ellos, acaba produciendo una distribución y acumulación invasiva en los ambientes atmosférico, acuático y terrestre, afectando potencialmente a la salud humana al alcanzar el sistema

circulatorio a través de su ingestión, inhalación o contacto directo a través de la dermis. Además, la gran dificultad para eliminar los microplásticos debido a su pequeño tamaño, y a su continua propagación por los distintos medios terrestres provoca que los microplásticos puedan alcanzar la cadena alimentaria humana a partir de organismos acuáticos generando una contaminación en la *red trófica*.

La contaminación plástica más significativa es aquella que procede de artículos plásticos de mayor tamaño, denominados macroplásticos. Generalmente los macroplásticos pueden degradarse lentamente al incidir sobre ellos *luz ultravioleta (UV)* liberando partículas más pequeñas o desechos plásticos en forma de fibras o fragmentos capaces de moverse por el ecosistema siendo los verdaderos responsables de la contaminación ambiental.

## 1.2. Tipos de plásticos. Fuentes y tamaño de los plásticos

Los diferentes tipos de plásticos, en función de sus tamaños y fuentes, se pueden clasificar en (**figura 1**):



**Figura 1.** Distintas definiciones de los tipos de plásticos según su tamaño en base al autor (Costa et al., 2016)

1) Macroplásticos: los macroplásticos también conocidos como, plásticos flotantes de mar abierto, están presente generalmente en forma de macro-piezas procedentes de artículos lúdicos (vasos, botellas, platos, globos, juguetes...) que son

arrojados a diversas zonas costeras. Para los macroplásticos se propuso una subdivisión en 6 categorías de tamaño:

- 2,5–5 cm
- 5–10 cm
- 10–20 cm
- 20–30 cm
- 30–50 cm
- > 50 cm

Siendo finalmente reconocidos como aquellos que poseen un tamaño superior a 5 mm (Costa et al., 2016)

Los desechos plásticos mayores se tienden a descomponer para formar macroplásticos, los cuales, debido a su baja densidad y a su enorme movilidad a través del medio terrestre llegan fácilmente a todos los ambientes acuáticos. Posteriormente, con el tiempo, siguen una progresiva descomposición hasta dar lugar a fragmentos más pequeños (microplásticos). Se considera que los microplásticos pueden degradarse aún más, alcanzando el tamaño nanoplástico. Sin embargo, es cierto, que el tamaño de partícula más pequeño que se ha detectado, en los océanos en la actualidad es de 1,6 mm de diámetro (Eerkes-Medrano et al., 2015).

En estos últimos años, se ha comenzado a especular sobre el impacto que tales contaminantes podrían suponer en el ecosistema terrestre, debido a que su ingestión resulta ser dañina para aquellos organismos acuáticos que representan un eslabón base en la red trófica (Li et al., 2018).

2) Microplásticos: el término "microplásticos" apareció por primera vez identificando a aquellos que tienen un tamaño entre 5 mm-100 nm, presentándose usualmente, como fragmentos de plástico granulares y fibrosos con una dimensión de alrededor de 20µm. Se distinguió dentro de los microplásticos dos subcategorías: microplásticos pequeños (<1 mm) y microplásticos grandes (entre 1 y 5 mm) (Cole et al., 2013). Esta distinción, se llevó a cabo en base al tamaño de los filtros utilizados para la separación de las diferentes fracciones de microplásticos, aun así, los microplásticos no solo se diferencian de los demás plásticos por su tamaño, sino, también por sus propiedades químicas y físicas, por lo cual, se propuso una definición propia para ellos, que dice: "Cualquier partícula sólida sintética o matriz polimérica, con forma regular o

irregular y con un tamaño que varía entre 5 mm-100nm, cuyo origen de fabricación puede ser primario o secundario siendo insolubles en agua" (Brown et al., 2014).

Estos se pueden acumular y depositar en el medio ambiente, siendo responsables de generar una respuesta inflamatoria local, constituyendo actualmente un peligro para la salud humana. Por otro lado, cabe destacar que la toxicidad asociada a los microplásticos depende principalmente de la dosis y de factores del polímero: tipo, tamaño de partícula, química superficial e **hidrofobicidad** (Hardman, 2016) y cuya velocidad de acumulación sobre los diversos tejidos humanos y su distribución en ellos, está directamente relacionado, con el tamaño que posean los microplásticos.

3) Nanoplásticos: son aquellos que presentan un tamaño entre 1nm-100nm. Su presencia en el medioambiente es difícil de determinar adecuadamente, debido a las dificultades técnicas para aislarlos y cuantificarlos pero aun así, son liberados al medio como resultado de la **meteorización** de fragmentos de plásticos más grandes, por lo que también representan una amenaza significativa para el medio ambiente y la salud humana.

Presentan propiedades químicas diferentes en función de su tamaño y superficie de carga y debido a su tamaño reducido, las hace susceptibles de ser ingeridas por organismos que se encuentran en la base de la cadena alimentaria. Además, poseen una característica fundamental que produce que aumenten sus consecuencias dañinas, y es la alta relación superficie-volumen de las nanopartículas dado que otros contaminantes, como los **contaminantes orgánicos persistentes (COP)**, podrían adsorberse a ellas y sufrir fenómenos de **bioacumulación** y **bioamplificación** (Browne et al., 2011)

También, se debe de tener en cuenta que el contacto prolongado de este tipo de plástico a altas concentraciones genera un potencial **efecto teratógeno** e impactos sobre el sistema nervioso central, siendo más susceptibles para aquellas personas con problemas fisiológicos (Song et al., 2018)

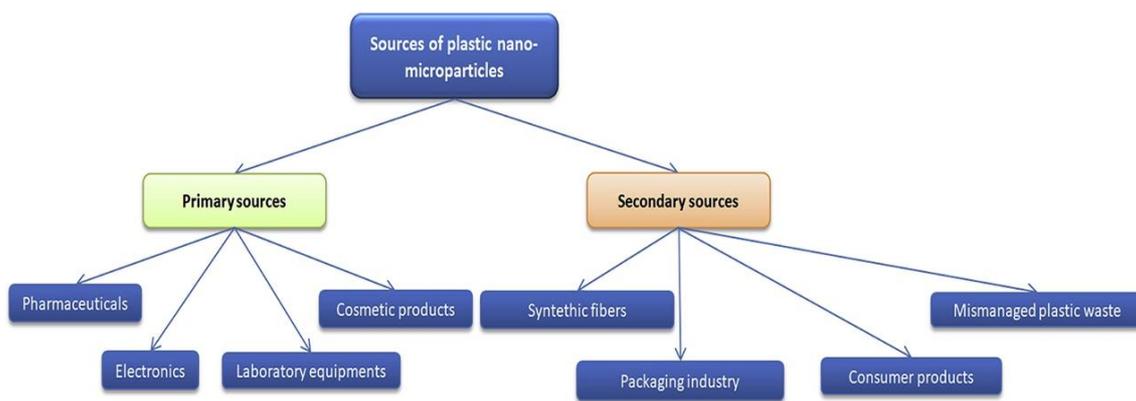
Los microplásticos y nanoplásticos poseen el tamaño de partícula adecuado para acceder al organismo siendo responsables de causar un daño directo sobre la salud humana.

4) Mesoplásticos: Término recientemente incorporado por (Cole et al., 2013) para diferenciar entre aquellos plásticos visibles a simple vista por el ojo humano, y

aquellos que solo se pueden observar con el uso de la microscopía, presentando los mesoplásticos unas dimensiones entre 5 y 20 mm.

El origen de los microplásticos y nanoplásticos puede ser primario y secundario. Las fuentes primarias incluyen la presencia de PE, PP, y partículas de PS en cosmética e industria química. Un claro ejemplo de microplásticos primarios son las perlas de plástico que se utilizan como exfoliantes en productos de cuidado personal (Costa et al., 2016). Además, también se han detectado nanoplásticos primarios en limpiadores faciales (Browne et al., 2011).

Las fuentes secundarias son aquellas que se obtienen de la descomposición y degradación de los artículos de plástico más grandes. Con el tiempo, los plásticos debido a la combinación de los procesos físicos, biológicos y químicos que se producen en el medioambiente, que incluyen *hidrólisis*, *foto degradación* debido a la exposición a los rayos UV, *abrasión mecánica* por la acción de la arena o de las olas, y *biodegradación* (Hardman, 2016) generan una reducción de la integridad estructural de los desechos plásticos, lo que resulta en su fragmentación y con ello, la formación de microplásticos secundarios. Las fuentes de microplásticos secundarios que habitualmente están presentes en el medio ambiente son: bolsas de plástico, botellas, cuerdas y redes procedentes de la pesca (**figura 2**).



**Figura 2.** Principales fuentes primarias (productos farmacéuticos, productos electrónicos, equipos de laboratorio y productos cosméticos) y secundarias (fibras sintéticas, productos empaquetados y residuos plásticos mal gestionados) de los microplásticos en la salud humana (Kik et al., 2020)

Aunque, los procesos de degradación pueden ser lentos, el plástico inevitablemente se descompondrá en microplásticos y nanoplásticos dado que la exposición de los macropolásticos a la luz solar, durante largos períodos, provoca la

fotodegradación, debido a la radiación ultravioleta de estas grandes piezas , dando lugar a una oxidación de dichos polímeros que conllevarán a una degradación que se conoce como **lixiviación** de los plásticos (Brown et al., 2014). Hay que tener en cuenta que los mecanismos de degradación no son uniformes para todos los plásticos debido a que el PE y el PS son más propensos a la intemperie por la radiación ultravioleta que otros plásticos.

Por último, cabe destacar que la creciente carga de plástico en el océano ha recibido una atención considerable debido a que la combinación de las fuentes primarias y secundarias de los plásticos contaminan todas las superficies oceánicas, marítimas y fluviales.

## 2. OBJETIVO

Esta revisión bibliográfica tiene como objeto describir los efectos directos de los microplásticos, así como el impacto potencial y ambiental que generan sobre la salud humana y sobre el ecosistema terrestre.

Se enfoca en conocer y en presentar una descripción general de cuáles son las principales vías de exposición humana y sus rutas de toxicidad, desde que acceden al sistema alcanzando el torrente circulatorio, hasta que son biodegradados por el organismo humano, e indagar si están implicados en la creciente incidencia de enfermedades inmunes o neurodegenerativas. Por otro lado, se expone el transporte de nanoplásticos y microplásticos a través de los sistemas de suelo y aguas subterráneas, así como, la actuación de los microplásticos como un tóxico inhalado y vector de sustancias tóxicas y patógenas en el aire.

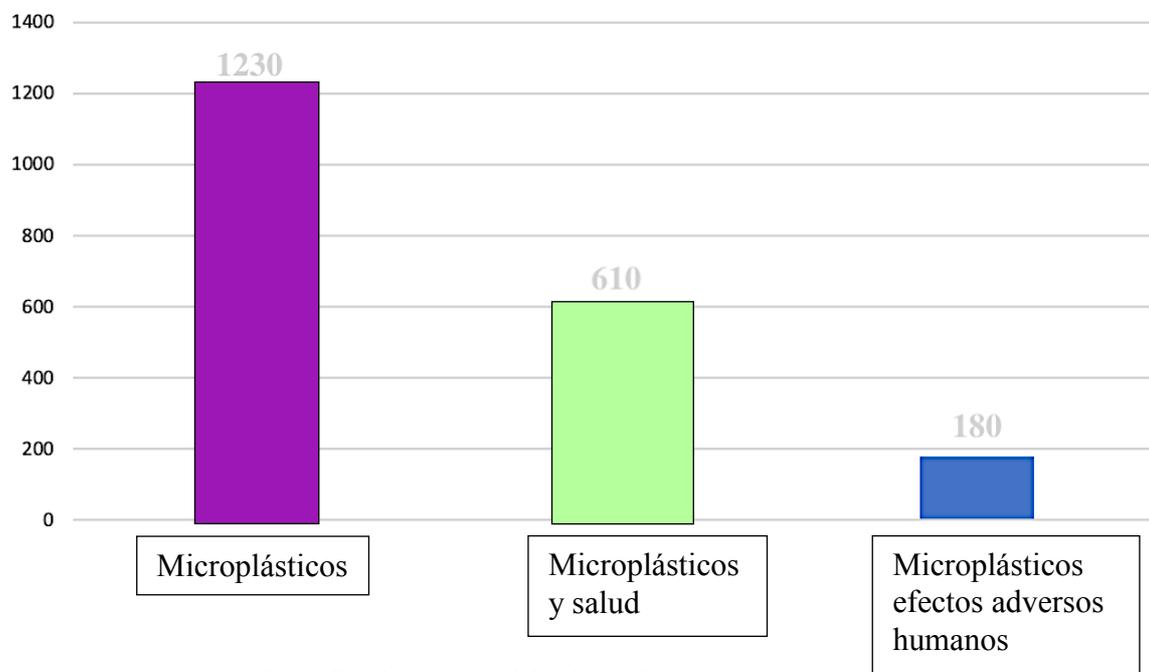
Por último, esta revisión se dirige a la necesidad de adoptar un enfoque de precaución a través del reciclaje, con el fin de disminuir la exposición humana y los efectos adversos sobre la salud, ya que la contaminación por plásticos está identificado como un problema emergente.

### 3. METODOLOGÍA

El método que se ha empleado para realizar la revisión bibliográfica es deductivo, por tanto, se parten de conceptos generales para establecer hipótesis específicas o particulares.

La revisión bibliográfica se inicia a partir de artículos científicos enfocados de manera genérica que hablan de palabras claves como microplástico, toxicidad o contaminación hasta centrarse en sus diversas rutas de toxicidad y vías de exposición humanas. Para ello, la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo a partir de bases de datos como Fama, PubMed y Scopus incluyendo palabras claves, en inglés, como microplastic, toxicity y health. Una vez obtenida la información general, se llevó a cabo un refinamiento utilizando google académico para obtener información más actualizada, por lo que, en base a la bibliografía de los primeros artículos reunidos se fue recopilando más artículos que estaban centrados en conceptos más precisos.

A continuación, se muestra una figura (**Figura 3**) donde se observa que la búsqueda de microplásticos en google académico permitió obtener un número elevado de artículos, el cual fue disminuyendo progresivamente al ir centrando la búsqueda en otras palabras claves como salud y efectos adversos.



**Figura 3.** Número de publicaciones por palabra buscada

La búsqueda se complementó mediante el uso de diversas consultas en páginas webs específicas en medicina como MedLinePlus enciclopedia médica (<https://medlineplus.gov/>) que han servido para contrastar la información obtenida en otros artículos científicos y para comprender de forma más general los posibles efectos adversos de los plásticos sobre la salud humana. El uso de distintas revistas científicas marinas como la revista de Biología Marina y Oceanografía (<https://revbiolmar.uv.cl/es/>) y diversos artículos de National Geographic España (<https://www.nationalgeographic.com.es/>) ayudó a comprender los usos industriales actuales del plástico, así como, conseguir mejorar la gestión y circulación de los mismos en el medio ambiente.

La ayuda de revistas españolas de salud pública (<https://medicinaysaludpublica.com/>) y revistas internacionales de la contaminación ambiental (<https://www.revistascca.unam>) ayudó a comprender el riesgo potencial junto a los posibles efectos adversos e impactos que ocasionan los microplásticos sobre la salud humana y sobre el ecosistema terrestre.

Además, se elaboró un glosario y una lista de acrónimos con aquellas palabras que puedan ser desconocidas para el lector, las cuales vendrán recogidas al final del texto y son señaladas a lo largo del texto principal en **negrita** y *cursiva*.

Por último, se usó el informe del software Turnitin, para conocer el nivel de plagio de la presente revisión bibliográfica, obteniendo un resultado del 6%. Dicho informe se encuentra adjuntado al final del trabajo elaborado.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Rutas de exposición

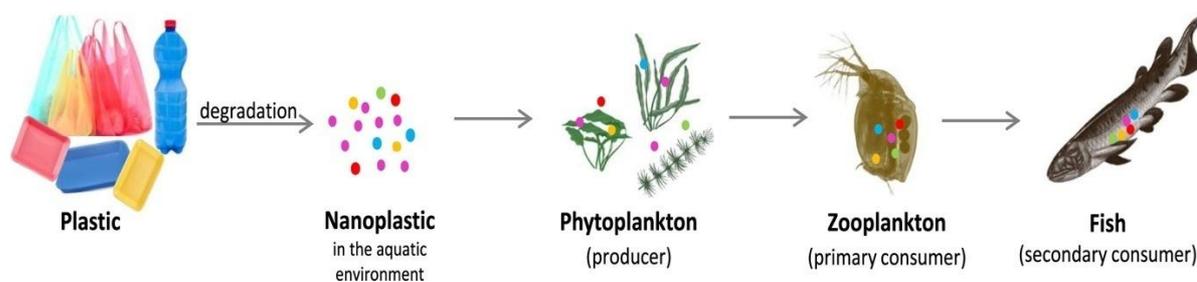
#### 4.1.1. Vía oral

El consumo de alimentos que poseen microplásticos está considerada la principal vía de exposición humana. Los microplásticos, tras su administración oral, alcanzan el sistema gastrointestinal produciendo una respuesta pro-inflamatoria y con ello, un cambio en el metabolismo de los microbios intestinales (Senathirajah et al., 2021). Los microplásticos, pueden ser capturados debido a su pequeño tamaño por diferentes rutas de captación, tales como *fagocitosis* o *endocitosis*, por tanto, los microplásticos pueden absorberse en el tracto gastrointestinal (TGI) por *persorción* a través de los espacios del tracto o por *endocitosis* a través de *parches de Peyer* del intestino delgado hacia el sistema circulatorio (Bouwmeester et al., 2015). Una vez llegados al sistema circulatorio pueden aglomerarse en grandes cantidades en el hígado y en los riñones, provocando alteraciones en el metabolismo de los lípidos, causando la producción de *especies reactivas de oxígeno (ROS)* y estrés oxidativo. De acuerdo con varios autores, se han registrado daños después de 90 días de exposición, siendo los microplásticos responsables de alterar diversas funciones intestinales. Se postuló que aquellos microplásticos finos tenían capacidad para transferir productos químicos directamente a los tejidos sin la necesidad de *desorción gástrica* (Waring et al., 2018).

#### 4.1.1.1. Contaminación en la cadena alimentaria: Ingestión de productos marinos

La contaminación plástica en los sistemas marinos es una preocupación creciente, dado que, se ha detectado en grandes cantidades la ingestión de microplásticos en una gran variedad de organismos acuáticos (Wang et al., 2020). Estos pueden estar contaminados por microplásticos y nanoplásticos, debido a diferentes fuentes de exposición, entre ellas, se incluyen, aguas contaminadas por partículas de plástico, o a través, de la alimentación de otros organismos acuáticos (Zhang et al., 2020). Se ha detectado partículas de plástico desde los organismos más bajos de la

cadena alimentaria como el *zooplanctónico* hasta los niveles más altos en invertebrados (crustáceos, moluscos) y vertebrados (pescado) (**figura 4**). Una fuente de exposición muy común en los seres humanos es a través de organismos como el pescado, ya que en su interior poseen fibras y partículas de plástico incrustadas en el hígado (Eerkes-Medrano et al., 2015). Por otro lado, tras la pesca, se utilizan recipientes de plástico que contienen PE, constituyendo una nueva vía de exposición directa para los seres humanos durante su almacenamiento y transporte. Esto es debido a que este tipo de plástico es propenso a descomponerse por radiación UV, a la salazón que se emplea en los pescados, a los mismos efluentes de los pescados, y al uso repetitivo de los mismos contenedores plásticos, dado que estos acaban descomponiéndose y llevándose estos productos de la descomposición, en los pescados que contienen.



**Figura 4.** Acumulación de nanopartículas de poliestireno en la cadena alimentaria (Kik et al., 2020). Se muestra el ciclo de vida que toman los microplásticos en el medio ambiente. Llegan a alcanzar por último, la cadena alimentaria humana mediante la ingestión oral de productos marinos.

#### 4.1.1.2. Ingestión de agua potable

Las fuentes de agua potable representan una forma de exposición humana debido a que las partículas de plástico pueden atravesar los sistemas de filtración usados para el tratamiento de aguas residuales (Bouwmeester et al., 2015). Se ha considerado, que se puede llegar a producir descargas diarias de microplásticos con rangos aproximados desde 50,000 hasta 15 millones de partículas de plástico (Zhang et al., 2020). Sin embargo, (Li et al., 2018) en su trabajo reciente sobre las aguas del Danubio, muestra una disminución del 94% de partículas por m<sup>3</sup> entre 2010 y 2012 lo que supone un avance próximo para el futuro.

#### 4.1.2. Inhalación

La exposición por inhalación de microplásticos a través de partículas de aerosol y polvo en grandes concentraciones en el aire, puede causar lesiones en el sistema respiratorio dado que tanto la densidad como el tamaño de las partículas influye en su deposición en el sistema respiratorio, por tanto, aquellas partículas menos densas y más pequeñas alcanzan las zonas más profundas del sistema. Las partículas, pueden depositarse en los bronquiolos terminales, en los conductos alveolares o directamente en los alvéolos, tras su deposición, las partículas inducen la liberación de *factores quimiotácticos* que previenen la migración de macrófagos y con ello, un aumento de la permeabilidad que conduce a una inflamación crónica, conocida como *sobrecarga de polvo* (Prata et al., 2020), así como, *granulomas* o *fibrosis intersticial* (Xu et al., 2019). La gravedad del daño tisular depende de la dosis inhalada a lo largo del tiempo (Hu y palic, 2020)

#### 4.1.3. Vía dérmica

El contacto dérmico con productos que contengan microplásticos está considerada la vía de exposición humana menos significativa. Debido al tamaño que presentan los microplásticos, la penetración y absorción a través del estrato córneo de la piel requiere un tamaño de partículas inferior a 100 nm, siendo la absorción de microplásticos poco probable (Costa et al., 2016). Sin embargo, los nanoplásticos sí que pueden atravesar eventualmente las diferentes capas de la piel humana

Las células epiteliales sufren estrés oxidativo frente a la exposición de microplásticos y nanoplásticos, que al atravesar la barrera dérmica como cuerpos extraños, inducen reacciones inflamatorias que producen una *encapsulación fibrosa* (Song et al., 2018). A pesar de que se producen reacciones inflamatorias, las diferentes propiedades superficiales de los microplásticos y los nanoplásticos pueden conducir a reacciones o resultados distintos.

La exposición cutánea se produce por la interacción de los seres humanos con agua contaminada que posee microplásticos o nanoplásticos durante el lavado y a través del uso de exfoliantes faciales o corporales y diversos productos cosméticos (Browne et al., 2011)

## 4.2. Rutas de toxicidad

Los microplásticos, una vez ingresan al medio ambiente, constituyen un riesgo potencial para la salud humana debido a que estamos expuestos de forma cotidiana (alimentos, aire, agua potable, etc.) a las diferentes sustancias químicas tóxicas que poseen. La exposición a dichas sustancias así como sus efectos adversos sobre el organismo humano, tienen lugar a través de las diferentes rutas que se exponen a continuación: **(figura 4)**

### 4.2.1. Estrés oxidativo e inflamación

La toxicidad potencial de los microplásticos, es debido a la presencia física de dichas partículas al tener capacidad intrínseca para inducir bloqueo o abrasión de tejidos, lo cual, genera estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria que conduce a una ***citotoxicidad*** en humanos (Hu y Palic, 2020). Además, se ha descrito, que existe una internalización celular de los microplásticos con macrófagos, eritrocitos y células epiteliales al interaccionar potencialmente con dichas estructuras celulares, induciendo la liberación de altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno y generando como consecuencia, **estrés del retículo endoplasmático**, que causa, muerte celular por **autofagia** (Brown et al., 2014).

### 4.2.2. Translocación

Tras la exposición, los microplásticos pueden actuar localmente o trasladarse a los tejidos adyacentes del cuerpo humano, de modo que aquellas partículas más pequeñas (5mm) actuaran de manera local al acumularse en su totalidad en el intestino, conduciendo a efectos adversos como inflamación y aumento del riesgo de lesiones neoplásicas, mientras que las partículas más grandes (20mm) pueden desplazarse a través de la circulación hacia los diferentes tejidos próximos acumulándose

consistentemente y progresivamente (Prata et al., 2020). La translocación de los microplásticos desde la mucosa gastrointestinal hacia la circulación y posteriormente, su difusión hacia los diferentes tejidos como hígado, bazo y riñón se produce durante la respuesta inflamatoria ya que hay aumento de la permeabilidad de las barreras epiteliales (Kik et al., 2020). Los microplásticos al llegar a la sangre pueden producir inflamación pulmonar, hipertensión, oclusiones vasculares, aumento de la coagulabilidad y citotoxicidad de células sanguíneas (Prata et al., 2020). Por otro lado, existe una gran preocupación en la translocación, a través, del intestino de nanopartículas ya que su pequeño tamaño le confiere gran capacidad para penetrar las células y el epitelio intestinal, alcanzando la circulación sanguínea con gran facilidad. Se detectó, que la exposición oral frente a partículas de plástico con un tamaño de 50 nm, resultó, en un aumento de la absorción del hierro intestinal, lo que sugiere, que la exposición frente a nanoplasticos afecta directamente las diferentes propiedades de la barrera del epitelio intestinal (Chang et al., 2019)

#### 4.2.3. Alteración en la *homeostasis energética* y en el metabolismo lipídico

Se ha descrito que los microplásticos pueden tener efectos sobre el control homeostático del balance energético, ya que, varios estudios realizados sobre organismos marinos, aseguran alteraciones en el equilibrio energético, ya sea, aumentando o disminuyendo el gasto de energía, y por tanto, teniendo capacidad para modular el metabolismo (Costa et al., 2016). Sin embargo, dichos efectos, serán limitados en humanos debido a las bajas concentraciones de exposición (Song et al., 2018). De esta manera, los microplásticos pueden reducir la ingesta de nutrientes y por tanto, la ingesta de energía debido a la capacidad que poseen para modular la actividad de varias enzimas digestivas, causando un aumento de la actividad de la enzima *amilasa* y una disminución de la *tripsina* (Chang et al., 2019) produciendo, por tanto, un balance energético positivo. Por otro lado, pueden causar el efecto opuesto, es decir, un balance energético negativo al aumentar la demanda de energía al disminuir la absorción de nutrientes, debido a la aparición de reacciones inflamatorias y a la residencia de los microplásticos en tiempos prolongados sobre el intestino humano o debido al aumento de los mecanismos de excreción (Prata, 2018).

Por último, la exposición de microplásticos aumenta la enzima *lactato deshidrogenasa* (LDH) interfiriendo en la movilización de reservas de energía lo que

condujo a una disminución en los niveles de *ATP* reduciendo el metabolismo de los lípidos (Prata et al., 2020)

#### 4.2.4. Alteración en la función inmunológica

Los microplásticos, a través de sus diferentes vías y mecanismos de exposición pueden contribuir a detener la función inmunológica en los seres humanos, aunque, no hay estudios que muestren dicha evidencia. No obstante, Los microplásticos en función de su difusión, pueden causar inmunodeficiencia local o sistémica, generando una respuesta inmunosupresora o favoreciendo la aparición de enfermedades autoinmunes. Tras su exposición, se produce la translocación de los microplásticos, estrés oxidativo y con ello, la liberación de moduladores inmunológicos que provocan la activación de células inmunes y la producción de autoanticuerpos (Kik et al., 2020). Por ello, la exposición de los microplásticos está vinculado directamente con la incidencia de la enfermedad reumática autoinmune y lupus eritematoso sistémico (Song et al., 2018). Adicionalmente, se ha descrito que las partículas, tras una exposición reciente, generan una inmunosupresión temporal como consecuencia de la disminución de la activación de *células dendríticas (DCs)*, del aumento de la producción de *interleucina-10 (IL-10)* al tratarse de una citocina antiinflamatoria y generando una supresión de la *respuestas T-helper tipo 2 (T helper 2)* (Chang et al., 2019).

#### 4.2.5. Neurotoxicidad

Diversos estudios, han demostrado que los microplásticos dependiendo del tipo de célula sobre el que actúen y de sus concentraciones, inducen efectos tóxicos que tienen un impacto directo sobre las distintas funciones y comportamientos neuronales. La neurotoxicidad, es como consecuencia del estrés oxidativo producido por los diversos contaminantes de los microplásticos, junto, a la inhibición de la *acetilcolinesterasa (AChE)* que generará un aumento de los niveles de *peroxidación de lípidos* (Prust et al., 2020). Además, se produce la activación de la *microglía* por contacto directo con aquellas partículas translocadas, o por la acción de las citocinas proinflamatorias circulantes que se generan en la respuesta inflamatoria producida en el organismo (Bhagat et al., 2020). Todo ello, conlleva dependiendo de la susceptibilidad individual, a un daño neuronal y a alteraciones en los neurotransmisores, por lo que los

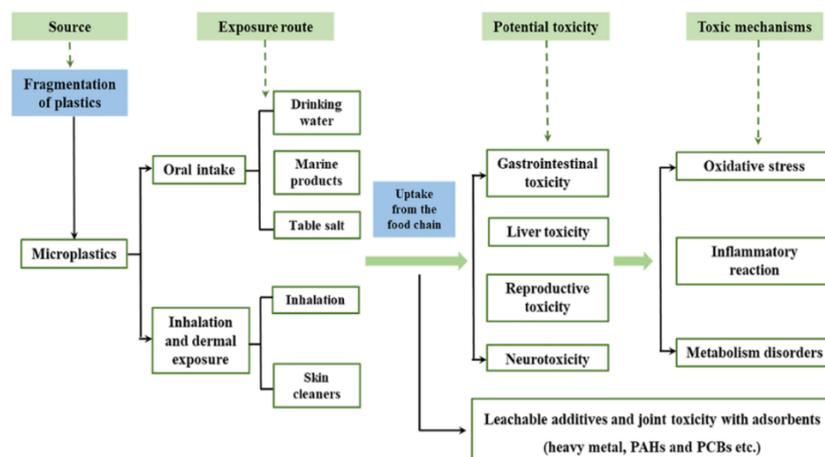
microplásticos, generan una gran repercusión frente a las diversas enfermedades neurodegenerativas lo que aumenta el riesgo del desarrollo de enfermedades como Alzheimer y demencia (Chang et al., 2019)

#### 4.2.6. Vectores de microorganismos y tóxicos químicos

Los microplásticos y nanoplásticos debido a su gran área superficial, volumen e hidrofobicidad pueden ser propensos a actuar como vectores de exposición a posibles microorganismos patógenos o a contaminantes, como metales pesados y contaminantes orgánicos persistentes (COP) dado que, pueden colonizar la superficie de los microplásticos logrando a acceder a los diversos tejidos del sistema, induciendo posteriormente daño tisular e infección.

Por otro lado, la ingestión de microplásticos en grandes cantidades, puede provocar alteraciones en el *microbioma* humano, generando efectos adversos tales como, aumento de la permeabilidad intestinal y *endotoxemia* (Song et al., 2018)

La presencia de los distintos aditivos químicos tales como, ftalatos y bisfenol, presentes en los plásticos, tienen capacidad para filtrarse hacia el interior del organismo, exponiendo a los distintos tejidos del sistema frente a productos químicos. Por todo ello, son conocidos como EDC al ser sustancias que, a pesar de estar en bajas concentraciones, son capaces de interferir sobre hormonas endógenas (Prata, 2018).



**Figura 5.** Resumen de los principales hallazgos actuales: vías de exposición humana (vía oral (fundamentalmente), vía inhalatoria y vía dérmica), principales efectos adversos en la salud humana (toxicidad gastrointestinal, hepática, reproductiva y neurotoxicidad) y mecanismos toxicológicos implicados (estrés oxidativo, reacciones inflamatorias y trastornos del metabolismo) sobre el organismo humano (Chang et al., 2019).

### 4.3. Impacto de los microplásticos en la salud humana

Los artículos plásticos están considerados polímeros inertes y en general, de baja preocupación para la salud humana, sin embargo, la presencia de una amplia serie de aditivos plásticos, está altamente asociado con la salud humana constituyendo un importante riesgo para nuestra salud. Los metales usados como catalizadores durante la producción de plásticos, pueden llegar a ser transferidos hasta llegar a la población humana; un estudio reciente demostró la liberación de antimonio al ser utilizado como catalizador en la producción de un tipo de botellas de plástico (PET), bajo su exposición a altas temperaturas (60-85 °C), causando efectos sobre la salud como náuseas, vómitos y diarrea. Por este motivo, la migración de constituyentes poliméricos y aditivos, hacia alimentos y bebidas, está considerado la vía de exposición más importante sobre la población humana (Bouwmeester et al., 2015).

Por otro lado, las fuentes contaminadas de alimentos, aguas o sedimentos ejercen un factor muy significativo al incidir indirectamente sobre la salud humana, debido a que, pueden transferir químicamente sus productos sobre organismos acuáticos teniendo efectos muy importantes sobre la contaminación en la cadena alimenticia (Li et al., 2018)

Como se ha mencionado anteriormente, los microplásticos tienen la capacidad para trasladarse, posiblemente a través de los parches de Peyer del intestino delgado, (Prata et al., 2020) hacia el sistema circulatorio y linfático de los seres humanos, sin embargo, este fenómeno aún se desconoce en su totalidad. Los últimos estudios, informan que el sistema excretor del cuerpo humano elimina a través de las heces más del 90% de los microplásticos y nanoplásticos, además, durante la digestión, son absorbidos menos del 10% de los microplásticos hacia el torrente sanguíneo (Hardman, 2016). No obstante, las partículas de los microplásticos y nanoplásticos, tienen el potencial de bio-acumularse sobre órganos secundarios, dado que, están considerados no degradables (Browne et al., 2011). Las partículas de los microplásticos, pueden llegar a los diversos huesos humanos, siendo, responsables de la pérdida ósea debido a un aumento de la actividad de los osteoclastos, que son, aquellas células responsables de la *reabsorción ósea* (Chang et al., 2019). Adicionalmente, los nanoplásticos debido a su tamaño, tienen mayor facilidad que los microplásticos para atravesar las diferentes

barreras del cuerpo humano, llegando a existir la posibilidad de acceder a diversas capas del cerebro ocasionando efectos o trastornos del comportamiento (Kik et al., 2020).

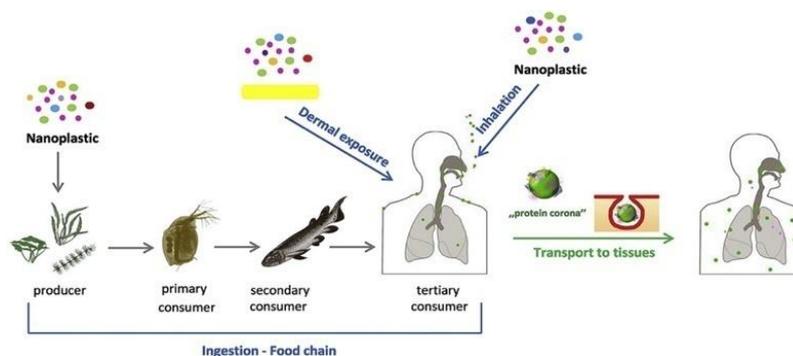
Los *contaminantes orgánicos hidrófobos (COHs)* (HAP, organoclorados, pesticidas, PCB), metales (cadmio, plomo, selenio, cromo, antimonio), no metales y aditivos o monómeros (BPA , éteres de difenilo polibromados (PBDE), nonilfenoles (NP) y octilfenol) son los productos químicos que están implicados en la producción de los plásticos, cuya exposición directa persistente con el cuerpo humano puede llegar a producir una absorción, siendo responsable de causar efectos biológicos negativos en humanos, y plantear una amenaza y un riesgo para la salud, incluso, a dosis bajas (Costa et al., 2016) . En los humanos, se generan respuestas tras su exposición duradera como inflamación, *genotoxicidad*, estrés oxidativo, *apoptosis celular* y necrosis tisular, con la consiguiente consecuencia localizada de daño celular y tisular, fibrosis y potencialmente carcinogénesis (Bhagat et al., 2020). De hecho, se demostró que los microplásticos influyen en una posible alteración en los cromosomas humanos, provocando infertilidad, obesidad y cáncer por ingestión de los mismos (Prust et al., 2020). Por el contrario, existen algunos polímeros de plásticos que pueden considerarse inertes, a pesar, de ser bio-acumulantes y por tanto, poco preocupantes para la salud humana. Sin embargo, la presencia de la amplia gama de aditivos y productos químicos, que conllevan en su producción, va a generar que estén altamente asociados como un riesgo para la salud humana (Browne et al., 2011).

La lixiviación de aditivos plásticos peligrosos que incluyen ftalatos, BPA y BPS están considerados como EDC, siendo vinculados con trastornos reproductivos y del desarrollo, incluido cáncer de mama, infección de la sangre, inicio temprano de la pubertad y defectos genitales (Kik et al., 2020). Además, la absorción de los componentes químicos de los plásticos puede provocar estrés oxidativo, citotoxicidad y la absorción a otros tejidos siendo los principales mecanismos de toxicidad de los microplásticos. Su naturaleza persistente, que limita su eliminación y degradación en el organismo, induce una inflamación crónica que conduce a un aumento del riesgo de enfermedades inmunes o neurodegenerativas entre ellas: el cáncer, la obesidad, la diabetes, la alteración endocrina cardiovascular y problemas reproductivos, lo que sugiere que la absorción de microplásticos, produce riesgos potenciales y vínculos directos con la salud humana (Hu y Palic, 2020)

Se ha demostrado que en la superficie de los nanoplásticos se unen y se combinan diversas proteínas formando una corona proteica, que define la identidad

biológica de las partículas de nanoplastico (Song et al., 2018), permitiendo que los nanoplasticos puedan permanecer disueltos en los fluidos biológicos libremente (**figura 6**). La composición de dicha corona proteica, depende de las propiedades físicas del plástico y, por tanto, de la nanopartícula. Al formarse los complejos nanopartículas-proteína por diversas vías de exposición, llegan a los medios biológicos y son reconocidos por los órganos o células del organismo. Teniendo en cuenta varios parámetros, que incluyen, la carga superficial, la tendencia a agregarse y su capacidad de absorción, aquellas nanopartículas y macropartículas que están fuertemente agregadas a las proteínas se acumulan principalmente en el hígado generando fundamentalmente toxicidad hepática, mientras que aquellas que presentan uniones más débiles se distribuyen hacia todos los órganos (Chang et al., 2019) , por lo que, la corona proteica colabora en la interacción que se produce entre las nanopartículas o macropartículas y las células humanas, presentando gran influencia sobre la captación celular y ejerciendo un papel fundamental en la elección de la ruta de exposición que van a tomar dichas partículas sobre el organismo humano.

Aquellas partículas más grandes (>50 nm de diámetro) se depositarán solo en el TGI, por lo que, no penetrarán las membranas biológicas y, por tanto, no alcanzarán otros tejidos del organismo. Sin embargo, las partículas más pequeñas, de 50 nm de diámetro, penetran fácilmente acumulándose en todo el organismo, y especialmente en aquellas zonas ricas en lípidos (Hardman, 2016). En el caso de las nanopartículas combinadas con iones oro (Au) , se ha demostrado una mayor toxicidad, asociada a una lesión mitocondrial debido a la producción de ROS y reacciones pro-inflamatorias, siendo la toxicidad producida en el organismo dependiente de la dosis y del tamaño (Kik et al., 2011)



**Figura 6.** Distribución de los microplásticos en el organismo humano mediante la formación de la corona proteica junto a la posterior captación de nanopartículas por los seres humanos, así como, su penetración en las células adyacentes (Kik et al., 2011)

#### 4.3.1. Cáncer

Nuevos estudios han demostrado el efecto cancerígeno del *estireno*. Actualmente, este compuesto no está clasificado como carcinógeno por la Agencia de Protección Ambiental (EPA), pero fue clasificado como potencialmente carcinogénico (carcinogenicidad clase B2) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), de hecho, la IARC clasificó su metabolito (óxido de estireno) como cancerígeno para los seres humanos al pertenecer al grupo 2A (Chang et al., 2019), por lo que, dicho compuesto tiene correlación con el cáncer en humanos. Aunque, es cierto, que dicha evidencia está limitada debido a que solo se ha demostrado en animales, existen estudios epidemiológicos que demuestran una posible asociación directa entre la exposición de los seres humanos al estireno y un mayor riesgo en el desarrollo de leucemia y linfoma (Kik et al., 2011)

#### 4.3.2. Enfermedades neurodegenerativas

Como se ha indicado anteriormente las macropartículas y nanopartículas tienen el potencial de translocarse a través de la barrera intestinal, dependiendo de su tamaño y carga superficial, para absorberse posteriormente en una minoría, debido a que gran parte de dichas partículas son eliminadas a través del bazo (Hu y Palic, 2020). Una vez que ingresan a la circulación, en concentraciones muy bajas (1%), pueden causar daños en el sistema nervioso e incluso trastornos reproductivos, ya que se ha demostrado en animales un aumento significativo en la concentración de dopamina, lo que sugiere que dicho neurotransmisor posee el potencial para eliminar los microplásticos acumulados. A su vez, se produjo un aumento en la formación de ROS y, por tanto, la inducción de estrés oxidativo en las *células T98G* (Prust et al., 2020). Por otro lado, se manifestó aumentos en la actividad de la enzima AChE, lo que puede sugerir una reducción de la neurotransmisión colinérgica, provocando deterioros cognitivos y en la memoria (Bhagat et al., 2020)

La *barrera hematoencefálica (BHE)* es uno de los principales mecanismos protectores del sistema nervioso central al constituir un límite importante entre el tejido neural y la sangre circulante. Sin embargo, recientemente se sugirió que las nanopartículas de plástico podrían penetrar dicha barrera, además, esta evidencia ha sido apoyada al demostrar la acumulación de PS y otras nanopartículas en el cerebro de los peces. Se acumularon nanopartículas pequeñas con un tamaño de 53 nm

ocasionando cambios relevantes en el comportamiento junto al desarrollo de trastornos morfológicos en los peces (Bhagat et al., 2020)

Por último, en este mismo estudio, se analizó la toxicidad de las partículas de nanopoliestireno y detectaron su acumulación en las *gónadas*, generando graves alteraciones en la reproducción (Prust et al., 2020)

#### 4.3.3. Embarazo

Se realizó un estudio donde se analizaron los niveles de BPA al tratarse de un producto químico industrial empleado hoy en día para la producción de algunos tipos de plásticos, demostrando así, su acumulación en el tejido placentario y en el líquido amniótico en cantidades escasas (8,3 ng / ml) durante las primeras 15-18 semanas de gestación (Luo et al., 2019). Los autores de este estudio propusieron que el BPA puede acumularse en los fetos debido a que este compuesto tiene un menor *aclaramiento metabólico* y también, se postuló que dicho nivel de aditivo fue disminuyendo a medida que avanzaba la gestación como consecuencia de la ingestión de este producto en grandes cantidades , lo que conllevó, a su posterior metabolización hepática y a la formación de conjugados de BPA en el feto (Luo et al., 2019). Aunque es necesario más estudios para completar dicha hipótesis, los realizados hasta ahora apuntan en la misma dirección, dado que las últimas mediciones realizadas en el suero fetal indican que el feto humano está expuesto al BPA durante todo su desarrollo, estando sujetos a cantidades o niveles mucho más altos que los recogidos en sangre adulta (Vandenberg et al., 2017)

#### 4.3.4. Lactancia

Una consideración adicional es la posible vía de exposición humana frente al BPA a través de la lactancia y su posible transmisión directa hacia el neonato. Todo ello es debido a que el BPA es un compuesto lipofílico siendo soluble en lípidos y, por tanto, siendo fácilmente secretado junto a la leche materna. Nuevos estudios, demostraron la presencia de BPA en la leche materna de 23 mujeres sanas con rangos de 0,28 a 0,97 ng / ml y la posterior existencia de concentraciones de BPA en el calostro

humano (Cariati et al., 2020), la cual, se trata de la primera leche materna producida durante los 3 primeros días después del parto. En este estudio, se demostró la presencia de concentraciones superiores en el calostro, en comparación, con la leche materna recolectada 1 semana después del parto (Cariati et al., 2020). Dicha evidencia se desconoce aún, pero se plantea que es posible a cambios en el metabolismo del BPA durante el período de lactancia teniendo efectos adversos y muy perjudiciales sobre el recién nacido

#### **4.3.5. Efectos sobre la salud respiratoria**

Los procesos de descomposición a los que están sometidos los plásticos, dan como resultado la formación de desechos en un rango de tamaño micro o nano. Existe cada vez más, una concienciación de que los fragmentos de plástico se disgregan en el aire y pueden ser inhalados por los seres humanos, lo que puede causar, efectos adversos en el sistema respiratorio y en otros sistemas. Hasta la fecha, se ha reportado que la principal fuente de microplásticos y nanoplásticos atmosféricos es a través de fibras con una longitud  $> 5 \mu\text{m}$  procedente de la industria textil (Amato-Lourenço et al., 2020). El nailon, el poliéster, la poliolefina y el acrílico son las principales microfibras sintéticas y textiles usadas actualmente contribuyendo, por tanto, en la formación y liberación de estas partículas en el aire.

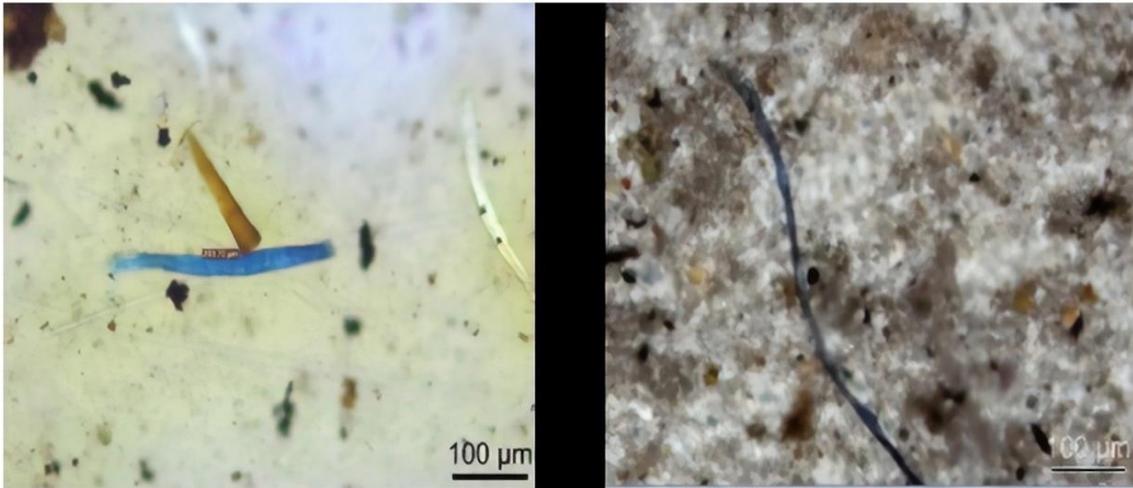
Debido a las limitaciones existentes para aislar estas partículas, la evaluación de los desechos plásticos como riesgo para salud es todo un desafío. Sin embargo, nuevos estudios se centran en que el uso de aditivos como el BPA en la producción de grupos de plásticos, como el policarbonato, causa efectos adversos al alterar la actividad estrogénica (Xu et al., 2019). Al estudiar la toxicidad de aquellos plásticos de uso común, se identificaron la presencia de sustancias químicas que inducían toxicidad general, estrés oxidativo y alteraciones en el sistema endocrino, por lo cual, los microplásticos tras su translocación, desde que son inhalados hasta que llegan al sistema circulatorio, tendrán un efecto toxicológico en los organismos a través de su acumulación, obstrucción y posterior inflamación en tejidos (Amato-Lourenço et al., 2020)

El destino de los microplásticos inhalados y su posterior absorción en el organismo hasta alcanzar el tejido pulmonar, es una de las muchas incógnitas. Actualmente, solo hay un informe que acredite la existencia de fibras poliméricas sobre

el tejido pulmonar humano demostrando, el potencial que poseen y la capacidad de penetrar, alcanzado las partes más profundas de los pulmones. En dicho estudio, se encontraron fibras poliméricas y celulósicas con un escaso deterioro, lo que puede indicar, su biorresistencia en los pulmones (**figura 7**). Dicha persistencia de la fibra en los pulmones está relacionada con sus propiedades aerodinámicas (Amato-Lourenço et al., 2020)

El depósito de partículas en el pulmón depende de su “diámetro aerodinámico” ,es decir, del tamaño de partícula expresado en términos de velocidad de sedimentación. Por lo cual, el diámetro de la fibra juega un papel importante en la capacidad de penetrar el sistema respiratorio, aumentando su eficiencia, cuanto menor sea el diámetro de la fibra, logrando acceder hacia las zonas más profundas. Por lo general, las fibras largas y delgadas se fagocitan de forma incompleta y son más activas biológicamente que las fibras cortas (Xu et al., 2019). Por otro lado, la longitud de la fibra está implicada en su persistencia y toxicidad pulmonar, de hecho, un estudio reciente ha asociado la presencia de *mesoteliomas pleurales* con fibras de más de 8  $\mu\text{m}$  de longitud y menos de 0,25  $\mu\text{m}$  de diámetro (Xu et al., 2019).

La interacción entre las células y las fibras puede inducir procesos inflamatorios agudos o crónicos, lo que a su vez, puede activar la transcripción de genes pro-inflamatorios al cambiar la expresión de proteínas asociadas al ciclo celular. En consecuencia, provoca la activación de la proapoptosis, aumentando la proliferación celular, la genotoxicidad y efectos citotóxicos e inflamatorios en las *células BEAS-2B* del epitelio pulmonar humano, al inducir la formación de ROS (Amato-Lourenço et al.,2020). Luego, la sobreproducción de dichas especies genera estrés oxidativo e inflamación contribuyendo a la aparición de enfermedades pulmonares al existir un vínculo, entre la exposición de microplásticos y nanoplásticos en el desarrollo de enfermedades pulmonares.



**Figura 7.** Fragmento de fibra polimérica descubierta en el año 2020 sobre el tejido pulmonar humano. Analizado por microscopía de transmisión y espectroscopia infrarroja adjunta al microscopio (por Luciana dos Santos Galvão, laboratorio de análisis químicos, Instituto de Investigaciones Tecnológicas (IPT), São Paulo, Brasil).

## 5. CONCLUSIÓN

En estos últimos años, la producción anual de plástico se ha ido multiplicando, reconociéndose cada vez más, que los plásticos debido a su creciente presencia en el medio ambiente y a su distribución eventual se encuentran entre los problemas ambientales más prominentes, constituyendo un desafío global con importantes consecuencias ambientales y sobre la salud humana. Los plásticos son ambientalmente persistentes y una vez liberados al medio, están expuestos de forma inevitable a procesos continuos de degradación hasta dar lugar a partículas conocidas como microplásticos y nanoplásticos. Tales contaminantes, podrán dispersarse a través de las diferentes rutas y vías de exposición mencionadas, siendo la ingesta oral de productos marinos, la principal vía de exposición humana. La potencial toxicidad causada por sus aditivos químicos lixiviables (fundamentalmente por bisfenol A) y su capacidad para combinarse con las proteínas del organismo humano, permite su difusión y penetración en las células y órganos del cuerpo, generando toxicidad gastrointestinal, toxicidad hepática, neurotoxicidad, y riesgo de carcinogénesis al estar los microplásticos involucrados en mecanismos de estrés oxidativo e inflamación. Incluso, se ha demostrado su capacidad para atravesar la barrera placentaria e interponerse en la secreción de la leche materna demostrándose nuevas vías de exposición humana en el embarazo y durante la lactancia. Aunque todavía no hay datos suficientes para poder definir a los plásticos como un riesgo indiscutible para la salud humana, es necesario que se realicen más estudios epidemiológicos utilizando nuevos modelos de mamíferos para poder profundizar y detallar correctamente toda la información que se ha descrito en esta revisión.

Por otro lado, los desechos plásticos son uno de los problemas ambientales más importantes del mundo, generalmente, impulsado por una mala gestión internacional y una baja concienciación pública en la sociedad actual. Por ello, es fundamental adoptar un principio de precaución a través de métodos fáciles de practicar como es el reciclaje, debido a que ayuda mejorar el ciclo de vida de los productos plásticos. Diariamente, se debe evitar en la medida de lo posible los plásticos de un solo uso o plásticos de usar y tirar, ya que tienen una vida muy breve generando con gran facilidad, toneladas de residuos de basura en vertederos, por lo que es crucial que se centre nuevas líneas de investigación científica para el desarrollo de plásticos biodegradables procedentes de un

material reciclado puro e inalterado (origen vegetal) ya que supone un reemplazo viable de los plásticos tradicionales que provocan contaminación ambiental. De esta manera, los fabricantes cambiarán su forma de producir el plástico, al atribuirle nuevas obligaciones de gestión y limpieza de residuos.

La mayoría de estos desechos plásticos ingresan al océano desde fuentes terrestres, siendo la principal vía de entrada de diversos plásticos hacia los mares y océanos. El uso de barreras flotantes que impidan la entrada de estos desechos constituye una importante medida preventiva, ya que, existe la posibilidad de que los microplásticos avancen a través de la cadena alimentaria acuática hasta alcanzar por último lugar, a los seres humanos, por lo que, promover operaciones de limpieza realizadas por voluntarios a través de campañas de promoción, para la recogida de basura marina en zonas costeras, en mar abierto o en el fondo marino con buceadores es crucial para obtener un nuevo y mejor sistema ecológico terrestre.

Para frenar dicho problema ambiental, en primer lugar, juega un papel fundamental la ayuda de organizaciones internacionales para que tomen medidas activas centradas en reducir la producción, venta, importación y uso de plástico, impidiendo así, su degradación ambiental y protegiendo la salud de los organismos vivos. En segundo lugar, apoyar la financiación de campañas que incentiven a la ciudadanía a adquirir nuevos hábitos tales como, el uso de bolsas reutilizables de tela, malla o mimbre, evitar la adquisición de productos empaquetados (botellas, tetrabriks, envases), utilizar recipientes o materiales de cristal, de acero inoxidable, de cartón o de madera junto a la reutilización de aquellos productos que contengan plástico, con el fin de reducir al máximo el número de desechos, proporcionará de forma global educación y responsabilidad ambiental. También, existen otro tipo de comercios como la compra a granel caracterizadas, por ser tiendas de productos ecológicos que permiten adquirir los alimentos sin el envasado de los plásticos que contienen los productos frescos de los supermercados, lo que es una opción a un consumo responsable y una alternativa muy útil para poder vivir sin plástico, por lo que alentar a que se lleve este tipo de compra en España permitirá erradicar la invasión de plástico en la naturaleza.

Por último, incrementar políticas ambientales con el fin de desarrollar tecnologías de limpieza y biorremediación para eliminar los microplásticos, junto a una normativa nacional que incluya metodologías de valoración de los materiales incluidos en los plásticos permitirá, una utilización y circulación más eficiente del plástico.

## 6. GLOSARIO

- **Abrasión mecánica:** acción de rozamiento y desgaste de un material que provoca su erosión y rotura
- **Acetilcolinesterasa (AChE):** enzima implicada en hidrolizar la acetilcolina (neurotransmisor). Su inhibición causa un aumento de la duración de acetilcolina en el sistema nervioso central
- **Aclaramiento metabólico:** capacidad de los hepatocitos para eliminar o filtrar sustancias a través del riñón
- **Aditivos químicos lixiviables:** aditivos que poseen un subconjunto de sustancias químicas tóxicas que son extraíbles en condiciones normales, llegando a transmitirse a los organismos vivos al entrar en contacto con ellos
- **Amilasa:** enzima que cataliza la reacción de hidrólisis de los carbohidratos (glucógeno y almidón) para formar fragmentos de glucosa libre
- **Apoptosis celular:** vía de destrucción celular llevada a cabo por el propio organismo para controlar el crecimiento celular de los tejidos
- **ATP:** nucleótido necesario para la obtención de energía celular
- **Autofagia:** proceso de reciclado de las partes celulares (toxinas, moléculas u orgánulos) mediante la formación de vesículas llamadas autofagosomas
- **Barrera hematoencefálica (BHE):** sistema de protección del cerebro que ayuda a mantener el control sobre la homeostasis del cerebro
- **Bioacumulación:** proceso de acumulación de sustancias en los organismos vivos
- **Bioamplificación:** aumento de la concentración de un contaminante debido a su acumulación en el organismo
- **Biodegradación:** descomposición natural de una sustancia o producto por acción biológica
- **Células BEAS-2B:** línea celular del epitelio bronquial humano que estudia la toxicidad y los mecanismos inflamatorios producidos sobre los pulmones
- **Células dendríticas (DCs):** células presentadoras de antígenos a células especializadas (linfocitos T) siendo fundamentales para la regulación de la respuesta inmune
- **Células T98G:** línea celular utilizado en investigación para el estudio de glioblastomas (Cáncer cerebral) y citotoxicidad celular para el desarrollo de fármacos
- **Citotoxicidad:** daño celular producido por células citotóxicas

- **Contaminantes orgánicos persistentes (COP):** sustancias químicas tóxicas que poseen resistencia a la degradación, se acumulan en los tejidos y tienen gran capacidad de transporte a través del medio generando efectos adversos sobre los organismos
- **Desorción gástrica:** fenómeno por el cual una sustancia es liberada a través de la superficie gástrica
- **Dímeros químicos:** molécula compuesta por dos unidades enlazadas entre sí denominadas monómeros
- **Disruptores endocrinos (EDC):** sustancia química capaz de alterar el sistema hormonal del organismo humano al actuar potenciando la acción de las propias hormonas o bloqueando su acción
- **Efecto teratógeno:** compuesto o agente capaz de provocar irreversiblemente un defecto o anomalía durante la gestación del feto
- **Endocitosis:** proceso por el cual las células introducen en su interior partículas externas formando una vesícula que es liberada al citoplasma
- **Encapsulación fibrosa:** respuesta del organismo frente a un cuerpo extraño provocando su recubrimiento bajo la formación de un tejido de fibras de colágeno
- **Especies reactivas de oxígeno (ROS):** son moléculas inestables que reaccionan con gran facilidad con otras moléculas del organismo causando muerte celular
- **Estrés oxidativo:** desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) y la capacidad de nuestro sistema biológico para eliminarlos (antioxidantes) ocasionando daños en los tejidos o células del cuerpo
- **Estireno:** hidrocarburo empleado comúnmente como materia prima para la producción de polímeros (plástico)
- **Estrés del retículo endoplasmático:** inflamación desencadenada cuando los receptores del sistema inmunitario detectan daños en los tejidos. Se asocia a patologías inflamatorias (diabetes tipo II)
- **Factores quimiotácticos:** sustancia que induce la liberación de células para migrar hacia un órgano determinado
- **Fagocitosis:** tipo de endocitosis por el cual, los fagocitos rodean a través de su membrana citoplasmática, partículas sólidas introduciéndolas hacia su interior
- **Foto degradación:** degradación de la superficie de un compuesto por acción de la radiación ultravioleta del sol
- **Fibrosis intersticial:** cicatrización producida en el intersticio de los pulmones dificultando la entrada de oxígeno a los alveolos

- **Genotoxicidad:** capacidad de un agente para causar daño en el material genético produciendo mutaciones
- **Gónadas:** glándulas sexuales generadoras de gametos o células reproductoras del hombre
- **Granuloma:** nódulo o área de inflamación que agrupa sustancias extrañas que han sido incapaz de ser eliminadas por el propio organismo
- **Hidrofobicidad:** cualquier sustancia que no se puede mezclar o que es repelida por el agua
- **Hidrólisis:** reacción química que implica la participación del agua para producir la ruptura de enlaces químicos
- **Homeostasis energética:** control o regulación del balance energético, implica la coordinación entre la ingesta de alimentos y el gasto de energía del organismo
- **Interleucina-10 (IL-10):** citocina con propiedades antiinflamatorias
- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** enzima que participa en la producción de energía en las células y tejidos del cuerpo humano
- **Lixiviación:** separación de los componentes químicos que constituye un material (plástico)
- **Luz ultravioleta (UV):** radiación electromagnética perceptible por el ojo humano, cuya fuente principal, es la luz solar
- **Mesoteliomas pleurales:** tumor canceroso que afecta principalmente el revestimiento del pulmón y la cavidad torácica
- **Meteorización:** proceso externo llevado a cabo por agentes atmosféricos que provocan la alteración y disgregación de un material
- **Microglía:** células del tejido nervioso implicadas en la recuperación del daño celular tras lesiones cerebrales o enfermedades del tejido nervioso
- **Microbioma:** conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo
- **Parches de Peyer:** tejido linfático que recubre las paredes del intestino delgado para detectar antígenos o patógenos que pasan por el tracto digestivo
- **Plancton:** comunidad de organismos acuáticos macroscópicos que viven suspendidos en aguas dulces o aguas saladas constituyendo el principal alimento de las especies marinas
- **Peroxidación de lípidos:** proceso metabólico que implica la degradación oxidativa de los lípidos por especies reactivas de oxígeno

- **Persorción:** mecanismo de inclusión de aquellas micropartículas a través de los poros gastrointestinales
- **Polímeros:** son macromoléculas que se obtienen por la unión de varias moléculas pequeñas (monómeros) repetidas a lo largo de una cadena
- **Polimerización:** reacción química en la que los monómeros reaccionan entre sí, por adición o condensación, para formar moléculas de mayor peso (polímeros)
- **Reabsorción ósea:** proceso por el cual los osteoclastos destruyen el tejido óseo
- **Red trófica:** conjunto de cadenas alimentarias que posee un ecosistema terrestre
- **Respuesta T-helper tipo 2 (T-helper 2):** respuesta celular llevada a cabo por linfocitos T cooperadores para aumentar las capacidades de defensa del sistema inmunitario
- **Reticuladas:** cadenas que tienen forma de red
- **Sobrecarga de polvo:** dilatación o ensanchamiento que se produce de forma irreversible en los conductos respiratorios debido a una lesión en la pared de las vías respiratorias
- **Tripsina:** enzima que hidroliza los enlaces peptídicos de las proteínas hasta formar péptidos de pequeño tamaño o aminoácidos
- **Zooplanctónico:** aquellos organismos (organismos herbívoros, carnívoros y omnívoros) que componen el plancton alimentándose de materia orgánica

## 7. ACRÓNIMOS

- **AChE:** acetilcolinesterasa
- **Au:** oro
- **BHE:** barrera hematoencefálica
- **BPA:** bisfenol-A
- **BPS:** bisfenol-S
- **COHs:** contaminantes orgánicos hidrófobos
- **COP:** contaminantes orgánicos persistentes
- **EDC:** disruptores endocrinos
- **EPA:** Agencia de Protección Ambiental
- **HAP:** hidrocarburos aromáticos policíclicos
- **IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- ***IL-10*:** interleucina-10
- **LDH:** lactato deshidrogenasa
- **NP:** nonilfenoles
- **PBB:** difenilo polibromado
- ***PE*:** polietileno
- **PBDE:** éteres de difenilo polibromados
- **PCB:** bifenilos policlorados
- **PET:** tereftalato de polietileno
- **PU:** poliuretano
- **PS:** poliestireno
- **PVC:** cloruro de polivinilo
- **TGI:** tracto gastrointestinal
- **T- helper 2:** respuestas T-helper tipo

## 8. BIBLIOGRAFIA

- Amato-Lourenço L.F , Galvão L, Weger L.A, Hiemstra P, Vijver M, Mauad T et al. An emerging class of air pollutants: Potential effects of microplastics to respiratory human health. *Sci. Total Environ.* 2020; 749(12): 416-76
- Bhagat J, Zang L, Nishimura N, Shimada Y. Zebrafish: An emerging model to study microplastic and nanoplastic toxicity. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 28 (7): 1879-1026
- Bouwmeester H, Hollman C.H, Ruud J.B . Potential Health Impact of Environmentally Released Micro- and Nanoplastics in the Human Food Production Chain: Experiences from Nanotoxicology. *Environ. Sci. Technol.* 2015; 49 (15): 8932–8947
- Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. Size- dependent proinflammatory effect of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 175 (3): 191–199
- Browne M.A, Stewart J.N, Teuten E, Tonkin A. Accumulation of Microplastic on Shorelines Worldwide: Sources and Sinks. *Environ. Sci. Technol.* 2011; 45 (21): 9175–9179
- Cariati F, Carbone L , Conforti A, Bagnulo F. Bisphenol A-induced epigenetic changes and its effects on the male reproductive system. *Front. Endocrinol.* 2020; 11(453): 1664-2392
- Chang X , Xue Y, Li J, Zou L, Tang M. Potential health impact of environmental micro- And nanoplastics pollution. *J. Appl. Toxicol.* 2019; 40(1):4-15
- Cole M, Lindeque P, Fileman E, Halsband C, Goodhead R, Moger L et al. Microplastic ingestion by zooplankton. *Environ. Sci. Technol.* 2013; 47 (12): 665-64
- Costa P, Santos S.M , Duarte A, Rocha-Santos T. Nanoplastics in the environment: Sources, fates and effects. *Sci. Total Environ.* 2016; 56(65): 155-126

- Eerkes-Medrano D, Richard C, Thompson A, Aldridge DC. Microplastics in freshwater systems: A review of the emerging threats, identification of knowledge gaps and prioritisation of research needs. *Water Res.* 2015; 75(3): 633-82
- Hardman R. A Toxicologic Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors. *Environ. Health Perspect.* 2016; 114 (2): 147-A126
- Hu M , Palic D. Micro- and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. *Redox. Biol.* 2020; 37(10):161-20
- Kik K , Bukowska B, Sicinska P. Polystyrene nanoparticles: Sources, occurrence in the environment, distribution in tissues, accumulation and toxicity to various organisms. *Environ. Pollut.* 2020; 262(1):142-97
- Li J, Liu H, Chen JP. Microplastics in freshwater systems: A review on occurrence, environmental effects, and methods for microplastics detection. *Water Res.* 2018;137(2): 362-374
- Luo T, Zhang Y, Wang C. Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring. *Environ. Pollut.* 2019; 255(17): 113-12
- Prata J.C. Airborne microplastics: Consequences to human health .*Environ. Pollut.* 2018; 234(17): 115-126
- Prata J.C , Da Costa P , Lopes I, Duarte A.C , Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Sci. Total Environ.* 2020; 702(15):347-45
- Prust M, Meijer J, Westerink R.H.S. The plastic brain: Neurotoxicity of micro- and nanoplastics. Part. *Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 1743-8977
- Science direct. Human exposure to bisphenol A (BPA) [en línea]. [Consultado en Mayo de 2021]. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com>
- Senathirajah K , Attwood S, Bhagwat G, Carbery M, Wilson S.A , Palanisami T et al. Estimation of the mass of microplastics ingested : A pivotal first step towards human health risk assessment. *J. Hazard. Mater.* 2021; 404(3): 126-48

- Song J, Cui S, Li P, Mingrui L . Progress on Ecotoxicological Effects of Micro-Plastics Loaded Pollutants. *Conf. Ser. Earth Environ.* 2018; 186 (3): 12-27
- Vandenberg L.N, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.* 2017; 24(2): 139-177
- Waring R.H , Harris R.M, Mitchell S.C. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health. *Maturitas.* 2018; 115(41): 64-68
- Wang Y.L, Lee Y.H, Chiu I.J, Lin Y.F. Potent Impact of Plastic Nanomaterials and Micromaterials on the Food Chain and Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 17-27
- Xu M, Halimu G, Zhang Q , Song Y. Internalization and toxicity: A preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cell. *Sci. Total Environ.* 2019; 694(13):137-94
- Zhang Q, Xu E.G, Li J, Chen Q, Lipping M.A, Eddy Y et al. Microplastics in Table Salt, Drinking Water, and Air: Direct Human Exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54(7): 3740–3751

Turnitin

https://www.turnitin.com/newreport\_printview.asp?eq=1&eb=1&esm=0...

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <p><b>Turnitin Informe de Originalidad</b></p> <p>Procesado el 21-jun-2021 09:07 CEST<br/>                 Identificador: 1609901765<br/>                 Número de palabras: 10002<br/>                 Entregado: 1</p> <p><b>TFG Por Lourdes Morillo</b></p> |  | <p>Índice de similitud<br/><b>6%</b></p> | <p><b>Similitud según fuente</b></p> <p>Internet Sources: 6%<br/>                 Publicaciones: 1%<br/>                 Trabajos del estudiante: 1%</p> |
|---|--|--|--|

- < 1% match (Internet desde 24-nov.-2020)  
<https://www.eltiempo.com/vida/ciencia/estudio-el-biberon-supone-una-fuente-importante-de-ingesta-de-microplasticos-544108>
- < 1% match (Internet desde 15-jun.-2021)  
<https://library.co/document/zkxwtkpy-biomateriales-para-implantes-oculares.html>
- < 1% match (Internet desde 10-abr.-2021)  
[http://repositorio.udeb.edu.co/bitstream/10495/15453/4/CorreaJefferson\\_2020\\_MicroplasticosRecursoHidrico.pdf](http://repositorio.udeb.edu.co/bitstream/10495/15453/4/CorreaJefferson_2020_MicroplasticosRecursoHidrico.pdf)
- < 1% match (Internet desde 11-feb.-2021)  
[https://www.researchgate.net/publication/313011511\\_Basuras\\_marinas\\_plasticos\\_y\\_microplasticos\\_origenes\\_impactos\\_y\\_consecuencias\\_de\\_una\\_amenaza\\_global\\_Marine\\_litter\\_plastics\\_and\\_microplastic\\_sources\\_impacts\\_and\\_consequences\\_of\\_a\\_global](https://www.researchgate.net/publication/313011511_Basuras_marinas_plasticos_y_microplasticos_origenes_impactos_y_consecuencias_de_una_amenaza_global_Marine_litter_plastics_and_microplastic_sources_impacts_and_consequences_of_a_global)
- < 1% match (Internet desde 09-sept.-2020)  
[https://www.researchgate.net/publication/340559753\\_Analisis\\_de\\_Ciclo\\_de\\_Vida\\_y\\_Huella\\_de\\_Carbono\\_Casos\\_Practicos](https://www.researchgate.net/publication/340559753_Analisis_de_Ciclo_de_Vida_y_Huella_de_Carbono_Casos_Practicos)
- < 1% match (Internet desde 16-oct.-2020)  
[https://www.researchgate.net/publication/301894369\\_EL\\_PROYECTO\\_DE\\_INVESTIGACION\\_6a\\_EDICION](https://www.researchgate.net/publication/301894369_EL_PROYECTO_DE_INVESTIGACION_6a_EDICION)
- < 1% match (Internet desde 04-dic.-2020)  
<https://www.clubensayos.com/Ciencia/Nanomateriales-y-biomateriales/4064467.html>
- < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 13-feb.-2018)  
[Submitted to Consorcio CIJUG on 2018-02-13](#)
- < 1% match (Internet desde 26-mar.-2020)  
<https://dijibuo.ugres/bitstream/handle/10481/56407/TFM%20QIa%20Delgado%20Fimia.pdf>
- < 1% match (Internet desde 24-mar.-2020)  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12210-018-0747-y>
- < 1% match (Internet desde 06-sept.-2017)  
[https://repositorio.ujam.es/bitstream/handle/10486/7205/41251\\_morales\\_garcia\\_gose.pdf?sequence=1](https://repositorio.ujam.es/bitstream/handle/10486/7205/41251_morales_garcia_gose.pdf?sequence=1)
- < 1% match (Internet desde 04-dic.-2020)  
<https://www.nationalgeographic.es/medio-ambiente/2018/10/hallan-por-primera-vez-microplasticos-en-heces-humanas>
- < 1% match (Internet desde 29-nov.-2020)  
<https://argentinambiental.com/notas/ecopress/micronplasticos-la-pandemia-del-siglo-xxi/>
- < 1% match (Internet desde 14-jul.-2019)  
<http://www.ojs.difundit.com/public/journals/2/issuess/rsa.19.eso.2019.pdf>
- < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 26-jun.-2020)  
[Submitted to Universidad de Cádiz on 2020-06-26](#)
- < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 13-jul.-2020)  
[Submitted to Unversidad de Granada on 2020-07-13](#)
- < 1% match ()  
[Rada Llano, Patricia P., "Regulación del factor de transcripción Nr2 por la glucógeno sintasa quinasa 3", 2012](#)
- < 1% match ()  
[Pintado Berniches, Laura, "Uso de péptidos GSE24, 2 y GSE4 como posible tratamiento de células de ataxia telangiectasia", 2018](#)
- < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 13-dic.-2019)  
[Submitted to Universidad de las Islas Baleares on 2019-12-13](#)
- < 1% match (Internet desde 05-dic.-2020)  
<https://www.euston96.com/polimers/>
- < 1% match (Internet desde 22-nov.-2016)  
<http://dbsplaves.es/11553452-Protocolo-para-la-vigilancia-sanitaria-y-ambiental-de-los-efectos-en-salud-relacionados-con-la-contaminacion-del-aire-en-colombia.html>
- < 1% match (Internet desde 06-ene.-2021)  
[https://www.clarin.com/salud/cancer-salud-oms-agencia-internacional-investigacion-cancer-datos-mundo-sexos-dia-mundial-cancer\\_0\\_B3ogURYPQe.html](https://www.clarin.com/salud/cancer-salud-oms-agencia-internacional-investigacion-cancer-datos-mundo-sexos-dia-mundial-cancer_0_B3ogURYPQe.html)
- < 1% match (Internet desde 16-jul.-2008)  
<http://www.eumed.net/curso/en/geomat/2007/cau-outsourcing.htm>
- < 1% match (Internet desde 03-nov.-2005)  
[http://www.med-estetica.com/Sector/Gabinete\\_Prensa/Paginas/2004/marzo/adelaazarfumar.htm](http://www.med-estetica.com/Sector/Gabinete_Prensa/Paginas/2004/marzo/adelaazarfumar.htm)
- < 1% match (Internet desde 10-dic.-2006)  
<http://carpena.ifas.ufl.edu/ZNS/4canarias/div-02.pdf>
- < 1% match (Internet desde 18-may.-2021)  
<https://documenta.my/document5/ra-en-sepsis-5c11637b9c644>
- < 1% match (Internet desde 26-abr.-2021)  
[https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/23903/Tesis\\_GNC.pdf?isAllowed=y&sequence=1](https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/23903/Tesis_GNC.pdf?isAllowed=y&sequence=1)
- < 1% match (Internet desde 26-sept.-2019)  
[http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/20.500.12404/15030/MANRIQUE\\_MU%3c%91ANTE\\_RUB%3c%89N\\_MICROPL%3c%81STICOS\\_SEDIMENTOS\\_FLUVIALES.pdf?isAllowed=y&sequence=1](http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/20.500.12404/15030/MANRIQUE_MU%3c%91ANTE_RUB%3c%89N_MICROPL%3c%81STICOS_SEDIMENTOS_FLUVIALES.pdf?isAllowed=y&sequence=1)
- < 1% match (Internet desde 23-jul.-2016)  
[http://www.cancer.gov/Archive/arch\\_dictionary.aspx?Alpha=i](http://www.cancer.gov/Archive/arch_dictionary.aspx?Alpha=i)
- < 1% match (Internet desde 09-abr.-2021)  
<https://dsccr.es/doc/904598/libro-de-resumen-xiv-congreso-huelva-2008>
- < 1% match (Internet desde 26-nov.-2002)  
<http://www.us.es/us/investigacion/servinvest.html>
- < 1% match (Internet desde 13-nov.-2013)  
<http://zeagra100.net/mens-health/edera-price.html>
- < 1% match ()  
<http://212.234.146.164/em/v08n01/0801-324.asp?lanque=038>
- < 1% match (Internet desde 26-oct.-2019)  
<http://astroch.com/disturbios-endocrimos-y-salud>
- < 1% match (Internet desde 22-dic.-2020)  
<https://estructuran.com.ar/nuevo-vinculo-en-la-cadena-alimentaria/>