Universidad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo
Granma
Evento Científico AMBIMED 2021

AMBIMED

La contaminación ambiental como detonante de enfermedades neurodegenerativas.

Autores:
Elizabeth de la Caridad Milán Villegas*
Rachel Roxana Domínguez Rivero**
Leymer Carlos Aliaga Carrazana***

* Estudiante de 4º año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Neurología. E-mail: elizamilanvillegas@gmail.com
** Estudiante de 4º año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Cardiología.
*** Estudiante de 5º año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna.

Granma, 2021

"Año 63 de la Revolución"

RESUMEN

La contaminación ambiental constituye uno de los mayores problemas actuales. Según varios estudios puede comportarse como una amenaza silenciosa para el sistema nervioso, causando daños acumulativos con serios resultados finales. El presente trabajo fue realizado con el objetivo de describir el papel de la contaminación ambiental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Para ello se revisó una serie de artículos en portales digitales, de los que se seleccionaron 25 para la confección del manuscrito, siendo el cien por ciento de los últimos cinco años. Se concluyó que por vía olfatoria llegan al cerebro nanopartículas suspendidas en el aire que generan cambios neurodegenerativos a largo plazo; el ozono es el principal gas estudiado con efectos neurodegenerativos; el estrés oxidativo se presenta como base fisiopatológica en la mayoría de los casos; y las alteraciones celulares inducidas por contaminación conducen a demencias.

Palabras clave: contaminación ambiental; enfermedades neurodegenerativas; ozono; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más importantes en la actualidad lo constituye la contaminación ambiental [1-3]. El cambio climático como fenómeno global es indiscutible y a ese cambio contribuye en buena medida la actividad humana industrial, residencial, comercial, etcétera [4-8].

Con la época de la posguerra [9] y la posterior industrialización acelerada en el mundo, se inicia un proceso de deterioro del ambiente, pero es especialmente a partir de la década de los setenta en el siglo pasado que este proceso se expande teniendo repercusiones globales en la pérdida de biodiversidad con impacto hacia las sociedades humanas [10].

Organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medio Ambiente y organizaciones como Ecologistas en Acción, emiten periódicamente informes con datos obtenidos de manera objetiva e informan y alertan sobre los efectos nocivos del fenómeno [11].

Las alteraciones que producen algunas sustancias sobre la salud son relativamente fáciles de reconocer y evaluar, cuando sus efectos son inmediatos, como en los envenenamientos o las intoxicaciones agudas, los problemas respiratorios o en la piel. Es mucho más difícil establecer una asociación causa-efecto cuando el agente tóxico produce daños a la salud después de un tiempo largo o cuando las manifestaciones metabólicas, fisiológicas o patológicas aparecen mucho tiempo después de la exposición. Es el caso de algunas sustancias tóxicas que inducen afecciones cardiovasculares o cáncer o como cuando se involucran ambientes con altos niveles de contaminación [12].

Aún existe falta de consciencia ambiental, a causa de ello ya se ha llegado a hechos irreversibles en el medio, como pérdida de áreas verdes y extinción de especies, entre otras consecuencias que seguirán sumándose si no actuamos ahora [13]. Con respecto a la salud humana también suele prestársele poca atención, precisamente por presentarse como una amenaza silenciosa en muchos de los casos. Por lo anteriormente mencionado se plantea la siguiente **interrogante científica**: ¿Cuál es el papel de la contaminación ambiental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas?

El presente trabajo fue realizado con el **Objetivo** de Caracterizar el papel de la contaminación ambiental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas; tema que los autores han considerado de gran importancia, pues su conocimiento por el personal de salud y la población en general contribuiría a desactivar el fenómeno que se comporta como una bomba de tiempo.

DESARROLLO

Contaminación ambiental, epigenética y enfermedades neurodegenerativas.

El cerebro humano es excepcionalmente sensible a la exposición a sustancias químicas, y la ventana de mayor vulnerabilidad se da en la vida intrauterina y los primeros años de vida, justo cuando el cerebro se desarrolla. Durante estas etapas de la vida, el cerebro puede sufrir daños importantes con exposiciones muy bajas que en la población adulta podrían no tener efectos adversos [14].

Algunos estudios han demostrado que contaminantes como el plomo y el arsénico pueden activar el mecanismo del *imprinting*. Este mecanismo implica cambios en los patrones de expresión normales de numerosos genes por procesos como la metilación o desmetilación del ADN y por otros procesos moleculares. Estas alteraciones determinan, entre otros efectos, una alteración del número y/o las características de los diversos receptores hormonales o de neurotransmisores. Se ha propuesto que las alteraciones epigenéticas permanentes inducidas a través de metilaciones en cerebros de pacientes afectados por las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington, y probablemente, esclerosis múltiple explican el desarrollo de estas patologías. Para el sistema nervioso central se ha planteado la hipótesis que factores epigenéticos pueden afectar la programación de células cerebrales y condicionar su susceptibilidad o resistencia para desarrollar diversas patologías neurodegenerativas. Entre los agentes inductores de imprinting están diversos contaminantes ambientales [15].

¿Cómo el aire contaminado puede inducir neurodegeneración?

Un estudio realizado en una población de Taiwán expuesta a la contaminación del aire cocluyó que la contaminación atmosférica incrementa el riesgo de la

inflamación neuronal, la neurotoxicidad y el estrés oxidativo (mecanismo ya asociado con la neurodegeneración). Igualmente, existen evidencias de estudios realizados, en los que, partículas ultrafinas pueden llegar al cerebro y actuar como neurotoxinas y causar inflamación. Estos procesos neuroinflamatorios desencadenan a su vez estrés oxidativo, con posterior apoptosis neuronal y muerte celular dopaminérgica [16].

La contaminación del aire por partículas tiene efectos perjudiciales conocidos sobre el sistema nervioso central. Los datos muestran ahora que la contaminación atmosférica es uno de los principales contribuyentes tanto de accidentes cerebrovasculares como de enfermedades neurodegenerativas. Estudios epidemiológicos y en animales sugieren que la contaminación atmosférica es un factor de riesgo para el declive cognitivo en todas las edades y para la demencia de Alzheimer en etapas posteriores de la vida [17].

El reciente hallazgo de partículas exógenas de contaminación de magnetita en el tejido cerebral de personas con demencia avanzada es como una "pistola humeante", lo que indica la relación entre la contaminación del aire por partículas procedentes de la combustión del carbón y las enfermedades neurodegenerativas. Se ha demostrado que el tamaño y la morfología de estas partículas de contaminación sitúan su origen en las cenizas volantes de carbón y que dichas cenizas son el principal material dispersado en la troposfera para fines de geoingeniería de nuestro planeta [2, 17].

El primer estudio en mostrar que la contaminación del aire puede estar relacionada con enfermedades neurodegenerativas fue llevado a cabo en perros ubicados en zonas contaminadas urbanas. Los daños cerebrales en los perros expuestos (en comparación con los controles) incluyeron interrupción de la barrera hematoencefálica, degeneración de neuronas corticales, placas no aneuríticas y nudos neurofibrilares. El daño tisular fue mayor en la mucosa olfativa, el bulbo olfatorio y la corteza frontal, lo que implicó la vía nasal como portal de entrada. Posteriormente se demostró en ratas que las partículas ultrafinas inhaladas pueden trasladarse al cerebro.

Los componentes primarios de las cenizas volantes de carbón son silicatos, compuestos que contienen aluminio y un componente que incluye la magnetita (Fe_3O_4). En particular, todos estos elementos componentes se encuentran en el material del núcleo de la placa de la demencia de Alzheimer que incluye hierro, aluminio y silicio. El hierro y el aluminio están relacionados con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas. Tanto en la demencia de Alzheimer como en la de Parkinson, el hierro se acumula en el cerebro, indicando una pérdida de la homeostasis del hierro y resultando en estrés oxidativo inducido por hierro. Los recientes descubrimientos de nanopartículas de magnetita exógena en los tejidos cerebrales de personas con demencia ofrecen evidencias de la relación entre la contaminación del aire por compuestos del hierro y neurodegeneración. Como se ha dicho, los componentes de las cenizas volantes de carbón utilizadas en la manipulación del clima, plantean factores potenciales de riesgo similares, si no más severos, de enfermedades neurodegenerativas [18].

El efecto de la radiación solar sobre los gases contaminantes (el monóxido y el dióxido de carbono, el óxido de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles) en la atmósfera baja, produce moléculas altamente oxidantes, como el ozono [16, 19- 21.]

Los radicales libres, causales de estrés oxidativo, son sustancias capaces de una existencia independiente, que contiene uno o más electrones no pareados, se producen en diferentes reacciones exergónicas en que el oxígeno es aceptor de electrones y endergónicas se incorpora grupo fosfato para obtener energía. Son muy inestables, altamente reactivos y de vida media corta. Su presencia genera una cadena de reacciones de transferencia de electrones con las moléculas vecinas.

El estrés oxidativo es un desequilibrio que afecta al organismo por aumento de radicales libres (RL), siendo factor de origen de enfermedades que alteran el bienestar de la persona al padecerlas y con el tiempo van afectando en mayor proporción [22].

Es posible que las enfermedades neurodegenerativas sean de las más estudiadas en el contexto del estrés oxidativo. Se ha advertido el aumento del deterioro de proteínas específicas por la presencia elevada de las especies reactivas del oxígeno [18, 20, 22].

El cerebro es altamente susceptible a las lesiones por estrés oxidativo debido a su alta actividad metabólica, su baja actividad antioxidante, su alto contenido celular de lípidos y proteínas y su gran cantidad de metales activos redox como el hierro y el cobre [18]; esto conduce a una pérdida de la homeostasis celular, con la mutación de proteínas como la α-sinucleína y la tirosina-hidroxilasa, así como pérdida de la capacidad de la poliubiquitinación, que facilita la agregación y el depósito de proteínas [16].

Las especies reactivas del oxígeno, que se incrementan tras la exposición crónica al ozono, inducen daño celular y la peroxidación lipídica en diferentes regiones cerebrales. También se presenta disfunción mitocondrial, daño al retículo endoplásmico, aumento de la microglía activada, incremento de la interleucina-17A y muerte neuronal dependiendo del tiempo de exposición.

Algunas especies reactivas del oxígeno (ROS) juegan un papel esencial en la señalización relacionada con la plasticidad sináptica en varias regiones cerebrales. En el hipocampo, el anión superóxido es requerido para la activación de proteínas cinasas como la cinasa regulada por señal extracelular y la proteína cinasa C durante la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP). En cambio, la presencia de los antioxidantes y de los barredores del anión superóxido impide la activación de la cinasa regulada por señal extracelular en rebanadas de hipocampo; esto implica el bloqueo de varias cascadas de señalización que desencadenan la expresión génica asociada a la plasticidad sináptica. Otros estudios muestran que en el hipocampo, el H_2O_2 es fundamental para la fosforilación de la cinasa regulada por señal extracelular y del elemento de unión reactivo a cAMP en respuesta a la estimulación del receptor NMDA. También participa en la liberación de Ca^{2+} de los reservorios intracelulares, lo que va a permitir que se activen cascadas de señalización que promueven la expresión de

genes que participan en el procesamiento de información. Esto podría explicar por qué el uso de ozono y de otros agentes prooxidantes a altas dosis como terapia regenerativa en un intervalo temporal corto es benéfico para la salud neuronal, siempre y cuando los sistemas antioxidantes estén activos. No obstante, también se ha observado que el ozono a bajas dosis causa un exceso en la producción de los agentes oxidantes debido al déficit de las defensas antioxidantes, lo cual es altamente tóxico para los procesos de plasticidad sináptica, que normalmente van a incidir directamente en problemas cognitivos [19].

Los efectos neurotóxicos con degeneración y muerte celular han sido dilucidados tras la recolección de datos en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*.

Los cultivos celulares permiten medir directamente los cambios del estado oxidante de las neuronas, lo cual hace posible estudiar la participación del estrés oxidativo en el desarrollo de enfermedades. Otra aproximación metodológica es el estudio del aumento en la producción de los radicales libres (RL) por medio de una prueba molecular fluorescente sensible a oxidación, como la diclorodihidrofluoresceína, permitiendo así la detección de la producción de las ROS intracelulares. Esta técnica ha sido utilizada en el cultivo primario de neuronas del hipocampo de rata, en donde se han identificado moléculas prooxidantes mediante microscopia de fluorescencia.

El desarrollo de un modelo animal, en el cual se puedan replicar las condiciones de contaminación ambiental a las que el ser humano puede estar expuesto ha resultado crucial para demostrar los efectos neurodegenerativos que puede tener la misma.

Se ha observado que la exposición crónica a ozono induce en roedores una disminución en la actividad exploratoria y un aumento en la conducta de congelamiento; asimismo, se ha reportado una disminución en el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos en el laberinto elevado, una disminución del tiempo de interacción social y una disminución en la conducta de

escalada. También se ha visto un deterioro en las memorias a corto y a largo plazo en la tarea de evitación inhibitoria.

A nivel celular, la exposición crónica a ozono inhibe la neurogénesis en el giro dentado del animal adulto; también promueve la gliosis y un aumento de las microglías fagocíticas. Colín-Barenque y colaboradores encontraron una disminución significativa en la densidad de espinas dendríticas en el bulbo olfatorio de ratas desde la primera exposición, conservándose el efecto hasta los 10 días. También se ha reportado una disminución en la densidad de espinas de las dendritas secundarias y terciarias de las neuronas medianas espinosas del estriado y las neuronas piramidales de la corteza prefrontal. A nivel de los sistemas de neurotransmisión, la exposición crónica a ozono produce una disminución en los niveles de acetilcolina, acetilcolinesterasa y acetilcolintransferasa en el área CA3 del hipocampo dorsal.

En algunos modelos animales y humanos se ha demostrado un aumento prolongado del estado prooxidante durante todo el curso de la enfermedad de Alzheimer (EA), lo cual se apoya en varias evidencias que involucran a las ROS como causa de los cambios en el estado redox del cerebro envejecido y que podrían contribuir a la patogénesis de la EA. El debilitamiento de la membrana fosfolipídica, como principal resultado de la lipoperoxidación, ha sido reconocido como una de las causas en las enfermedades neurodegenerativas, como la EA. La proteína β-amiloide acentúa la capacidad de iniciación de la peroxidación lipídica. El aumento en la incidencia de los peróxidos lipídicos y la disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes se encuentran fuertemente correlacionados con la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro con EA. Además, marcadores de estrés oxidativo han sido detectados en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con EA. En la enfermedad de Parkinson (EP), se ha demostrado que el estado de estrés oxidativo está ampliamente asociado a un aumento en la oxidación de la dopamina y el hierro, y a un déficit del sistema glutatión, lo cual causa un círculo vicioso que mantiene el estado de estrés oxidativo y la destrucción de la neurona

dopaminérgica. En la EP está implicada la acumulación de α-sinucleína, así como la pérdida gradual de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). En esta enfermedad se ha observado un aumento en los niveles de 8-hidroxideoxiguanosina, asociado con un incremento en las deleciones que se presentan comúnmente en el ADN mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas no afectadas en la SN y en el suero. Además, se ha encontrado una reducción en la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados, mientras que aumentan los marcadores de peroxidación de lípidos (malondialdehído y 4-hidroxinonenal, entre otros). También se ha confirmado la carbonilación de proteínas como resultado de daño oxidante; estos cambios no son patognomónicos de la EP, ya que también están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas como consecuencia de la presencia del estado de estrés oxidativo [19].

Solleiro-Villavicencio y colaboradores han reportado resultados similares, afirmando que la exposición crónica a bajas dosis de ozono (0,25 ppm) durante 4 h diarias induce un estado de estrés oxidativo y neurodegeneración progresiva irreversible. En el hipocampo, este proceso se caracteriza por las alteraciones mitocondriales que inducen el déficit energético, el estrés del retículo endoplásmico y las alteraciones del aparato de Golgi, los cambios nucleares, la activación y la proliferación de la glía, la muerte celular por apoptosis y necrosis, los acúmulos intracelulares de beta-amiloide 1-42 (βA-1-42), así como también el déficit en la respuesta reparadora del cerebro y las alteraciones en los procesos de memoria y aprendizaje; similar a lo que ocurre en el humano durante el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Otro factor crucial para el desarrollo y la progresión del proceso neurodegenerativo es la pérdida de la regulación de la respuesta inflamatoria. Normalmente, la respuesta inflamatoria es reparadora y autolimitada. Sin embargo, en las enfermedades crónico-degenerativas dicha respuesta se caracteriza por la producción anormal de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento, ROS y especies reactivas del nitrógeno, así como por la activación de

la microglía y de las células de la inmunidad adaptativa, formando un círculo vicioso que impide que esta respuesta se autolimite [20].

Pesticidas relacionados con enfermedades neurodegenerativas.

Los factores ambientales, como el uso de pesticidas están relacionados con el desarrollo de la EP. El uso accidental de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3-tetrahidropiridina), un subproducto sintético e ilícito de la heroína, que conduce a la aparición de manifestaciones clínicas indistinguibles de la EP, conocidas como parkinsonismo; el uso de pesticidas y herbicidas por la agroindustria se relacionan con la aparición de esta enfermedad. El paraquat es un herbicida común, tiene una gran similitud estructural con el componente activo de la MPTP (MPP +), lo cual conduce a pensar que este herbicida puede ser un neurotóxico dopaminérgico y que por tal razón induce a la EP. Estas toxinas ambientales (MPTP, rotenona, el paraquat y 6-OHDA), pueden inducir estrés oxidativo directa o indirectamente, al interactuar con los defectos genéticos asociados con el Parkinson (es decir, las mutaciones en SNCA PARKIN, PINK1, DJ-1, y LRRK2) [16].

Metales contaminantes y su papel en la neurodegeneración.

Los metales tóxicos (Al, Cd, Pb) son contaminantes ambientales y alimentarios que carecen de función en el organismo. El Al es un conocido agente neurotóxico que tiende a acumularse en los tejidos, principalmente en el cerebro, estando relacionado con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El Pb es otro agente neurotóxico [23].

Dado que el plomo es un metal nocivo usado en muchas actividades industriales, la exposición humana a este elemento es frecuente y puede inducir varios efectos toxicológicos dependiendo del nivel y la duración de la exposición. El daño oxidativo inducido por la exposición a plomo se puede explicar porque este metal, al reducir la actividad de varias enzimas (ácido delta aminolevulínico sintetasa, ácido delta aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa) de la vía de síntesis del grupo hemo (cofactor de la hemoglobina y de citocromos), genera moléculas oxidantes y pro-oxidantes que propician condiciones de oxidación y autooxidación

con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, el plomo puede modificar los mecanismos de defensa antioxidante disminuyendo la respuesta a la primera línea de protección antioxidante, existe evidencia de que inhibe la enzima antioxidante superóxido dismutasa y la catalasa [24].

Los biometales como el hierro y el cobre son esenciales para la función neuronal, pero su deficiencia, exceso o desregulación puede conducir a una enfermedad neurodegenerativa. La homeostasis de los metales de transición en el cerebro se altera en la demencia de Alzheimer, con acumulación extracelular de zinc y cobre en amiloide, y la acumulación de hierro. La patología de las proteínas amiloide y tau surge en presencia de un alto flujo de metal, y como estas proteínas están involucradas tanto en la importación como en la exportación de metales de transición, pueden contribuir a la demencia de Alzheimer desarrollando patrones defectuosos de transporte de metal. La alteración del metabolismo de los metales de transición, transporte, acumulación y almacenamiento puede resultar de trastornos endógenos o exógenos. Los hallazgos recientes de partículas, incluidas las nanopartículas de contaminación por magnetita en los cerebros de personas con demencia de Alhzeimer, implican la contaminación del aire como principal factor ambiental externo que conduce a la neurodegeneración.

El hierro se acumula con el envejecimiento y el exceso de hierro aparece en muchas enfermedades neurodegenerativas incluyendo la demencia de Alzheimer, la demencia del Parkinson y la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y varias enfermedades neurológicas genéticas bajo la categoría NBIA: (Neurodegeneración con Acumulación de Hierro Cerebral).

Maher y colaboradores distinguieron nanopartículas exógenas de magnetita en el tejido cerebral de personas con demencia por su forma esférica, que es diferente de la magnetita biogénica [18]. La relevancia de la contaminación ambiental por magnetita se debe a que puede ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer a través de la proteína Tau anormal, una proteína que se encuentra en los microtúbulos de los axones que, en condiciones normales, contribuye a construir el citoesqueleto. La interacción de la magnetita con las microondas

irradiadas por los teléfonos inteligentes producen dos efectos a largo plazo: uno es la fuerte absorción de energía en las neuronas, que las envejece con el aumento de temperatura debido al uso reiterativo de los adictos al uso del teléfono inteligente. Otro efecto es el par generado por la magnetita en axones y microtúbulos que tienden a sufrir tensión y torsión. La proteína Tau adherida a los microtúbulos se enreda, formando ovillos que inhiben el transporte de carga eléctrica e información de una neurona a la siguiente. Ambos efectos podrían acelerar el proceso de Alzheimer. La distribución de magnetita se concentra en las meninges y el cerebro, distribuidos homogéneamente en los lóbulos centrales, el cerebelo y el hipocampo, afectando las neuronas que son fundamentales para los procesos de aprendizaje y memoria a lo largo de la vida [2].

Las aguas contaminadas pueden favorecer el proceso neurodegenerativo.

Los niveles de sulfato en agua de lluvia y agua superficial se correlacionan con las emisiones de dióxido de azufre ocasionadas por la actividad humana, principalmente provenientes de motores que utilizan como combustible diésel. Los sulfatos en concentraciones superiores a los 200 mg/L favorecen la corrosión de los metales, lo que incrementa la cantidad de plomo disuelto, proveniente de las tuberías de plomo [25], metal a cuya neurotoxicidad ya se hizo referencia.

Sobre las consecuencias del consumo de fosfatos en el agua, varios estudios científicos han observado numerosas relaciones de causa-efecto entre el consumo de aguas fosfatadas y el aumento de casos de cáncer y de enfermedades neurodegenerativas [25].

CONCLUSIONES

- Partículas de muy pequeño tamaño, suspendidas en el aire contaminado, pueden llegar al cerebro por vía olfatoria y desencadenar procesos neurodegenerativos.
- El ozono se encuentra dentro de los contaminantes ambientales cuya toxicidad y efecto neurodegenerativo han sido mejor estudiados.
- El estrés oxidativo constituye la base fisiopatológica en la mayoría de los casos.
- La contaminación ambiental favorece la modificación de proteínas cerebrales y la formación de ovillos que interrumpen el intercambio de información neuronal, conduciendo a demencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Garces MA, Reinosa Valladares MM, Hernández Bilbao LF. Contaminantes atmosféricos emitidos por centrales azucareros cienfuegueros. Universidad y Sociedad [Internet]. 30nov.2017 [citado 2oct.2021]; 9(5):70-4. Disponible en: https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/713
2. Torres-Silva, H. (2018). Magnetite as environmental pollution and its incidence on smartphones . DYNA [Internet]. 2018 [citado 2oct.2021]; 93(2). 136. Disponible en: https://doi.org/10.6036/8695
3. Fajardo Fonseca H. La producción más limpia como estrategia ambiental en el marco del desarrollo sostenible. Revista ingenieria, matemáticas y ciencias de la información [Internet]. 2017 [citado 2oct.2021]; 4 (8), 47- 59. Disponible en: http://ojs.urepublicana.edu.co/index.php/ingenieria/article/view/395
4. Magaña-Irons L, González-Díaz Y, Nápoles-Meléndez L, Ojeda Armaignac, E. Diagnóstico ambiental preliminar y oportunidades de prevención de la contaminación en la Fábrica de Helados Mayarí. Tecnología Química [Internet]. 2019 [citado 2oct.2021]; 39(1), 105-116. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-61852019000100105&lng=es&tlng=pt
5. Martín Martín R, Sánchez Bayle M. Impact of air pollution in paediatric consultations in Primary Health Care: Ecological study. Anales de Pediatría [Internet]. 2018 [citado 2021-10- 1]; 89 (2): 80- 85. Disponible en: https://www.google.com/search?q=Raquel+Mart%C3%ADn+Mart%C3%ADn%2C+Marciano+S%C3%A1nchez+Bayle%0AImpact+of+air+pollution+in+paediatric+consultations+in+Primary+Health+Care%3A+Ecological+study%0AAnales+de+Pediatr%C3%ADa+(English+Edition)%2C+Volume+89%2C+Issue+2%2C+Aug ust+2018%2C+Pages+80-85&client=ms-android-xiaomi-rvo2&sourceid=chrome-mobile&ie=UTF-8
6. Gutierrez V, Medrano N. Análisis de la calidad del agua y factores de contaminación ambiental en el lago San Jacinto de Tarija. Rev. Vent. Cient. [Internet]. 2017 [citado 2021-10- 1]; 8 (13), 13-19. Disponible en: ISSN 2305-6010
7. Amable Álvarez I, Méndez Martínez J, Bello Rodríguez BM, Benítez Fuentes B, Escobar Blanco LM, Zamora Monzón R. Influencia de los contaminantes atmosféricos sobre la salud. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2017 Oct [citado 2021 Oct 1]; 39(5): 1160-1170. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000500017&lng=es.

8. Guzmán-Morales AR, Cruz-La Paz O, Valdés-Carmenate R. Effects of the Pollution by Heavy Metals in a Soil with Agricultural Use. Revista Ciencias Técnicas Agropecuarias [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 21]; 28(1): 4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2071-00542019000100004&lng=es&tlng=en
9. Herdon JM. La principal causa de calentamiento global es la contaminación del aire, no los gases de efecto invernadero. JGEESI [Internet]. 2018 [citado 2021 Sep 21]; 17(2): 1-8. Disponible en: http://www.nuclearplanet.com/apmhs2.pdf
10. Ruiz Vicente MA. Estado actual de la contaminación ambiental presente en la Mixteca Oaxaqueña. JONNPR [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct 12]; 5(5): 535-553. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000500006&lng=es.Epub19- Oct-2020. https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3257.
11. Sánchez Bayle M, Martín Martín R, Villalobos Pinto E. Impacto de la contaminación ambiental en los ingresos hospitalarios pediátricos: estudio ecológico. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2019 [citado 2021 Oct 3]; 21: 21-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000100003&lng=es.
12. Velásquez-Pérez L, Gabriel Franco J, López-Moreno S. The work and the Central Nervous System tumors in population of Mexico city. Salud de los Trabajadores [Internet]. 2014 Dic [citado 2021 Sep 21]; 22(2): 109-119. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01382014000200002&lng=es.
13. Mendoza Vargas EY, Boza Valle J, Escobar Terán H. Educación ambiental y la práctica de valores de los estudiantes universitarios. Rev. Cognosis [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 21]; 4 (2). Disponible en: http://revistas.utm.edu.ec/index.php/Cognosis/article/download/1837/2033.
14. Ordóñez-Iriarte JM. Mental health and environmental health. Gaceta Sanitaria [Internet]. 2020 [citado 2021 Sep 21]; 34 (1): 68-75. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120301308.
15. Tchernitchin Andrei N, Gaete Leonardo. Influencia de contaminantes ambientales en la gestación humana: Causante de patologías en el

adulto. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2018 Dic [citado 2021 Oct 3]; 89 (6): 761-765. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000600761&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005001203.

16. Fernández García JJ, Granados Hinojosa I. Enfermedad de Parkinson: neurodegeneración asociada con el Estrés Oxidativo. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [citado 2021 Sep 21]; 15(2):45-52. Disponible en: http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/
17. Herdon JM, Whiteside M. Más evidencias de que la contaminación por partículas es la principal causa del calentamiento global: consideraciones humanitarias. JGEESI [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 21]; 21(1): 1-11. Disponible en: http://www.nuclearplanet.com/fevs.pdf
18. Whiteside M, Herdon JM. Cenizas Volantes de Carbón: factor de riesgo de enfermedades neurodegenerativas. JAMMR [Internet]. 2018 [citado 2021 Sep 21]; 25(10): 1-11. Disponible en: http://www.nuclearplanet.com/mwnds.pdf
19. Bello-Medina PC, Rodríguez-Martínez E, Prado-Alcalá RA, Rivas-Arancibia S. Contaminación por ozono, estrés oxidativo, plasticidad sináptica y neurodegeneración. Neurología [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 21]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.003
20. Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. La respuesta sistémica Th17/IL-17A aparece antes del proceso neurodegenerativo en el hipocampo de ratas expuestas a bajas dosis de ozono. Neurología [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 21]; 34 (8), 503-509. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485317301949
21. Sandoval DB, Reyes R T, Oyarzún GM. Mechanisms of noxious effects of wildfire air pollution over human health. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2019 Mar [citado 2021 Sep 21]; 35(1): 49-57. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000100049&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000100049
22. Gutiérrez Ramos ME, Carrera García KL, De la Cruz Rodriguez LV, Rodriguez Saavedra LR. Probabilidad de experimentar estrés oxidativo en profesionales de la salud de la ciudad de Lima. Ars Pharmaceutica [Internet]. 2021 [citado 2021 Sep 21]; 62 (3), 235-248. Disponible en: https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15856
23. Díaz S, Paz S, Rubio C, Gutiérrez AJ, González-Weller D, Revert C, Hardisson A. Contenido de macroelementos, elementos traza y metales tóxicos en mieles comerciales. Journal of Negative and No Positive

Results [Internet]. 2018 [citado 2021 Sep 21]; 3 (10), 753-767. Disponible en: https://revistas.proeditio.com/index.php/jonnpr/issue/view/VOL.%202%2C%20N%C3%9AM.%2010/pdf _v03n10#page=10

24. López VNC, Calderón SJV. La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. Rev Educ Bioquimica [Internet]. 2020 [citado 2021 Sep 21]; 39 (3): 71-82. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=96608
25. Bolaños-Alfaro JD, Cordero-Castro G, Segura-Araya G. Determinación de nitritos, nitratos, sulfatos y fosfatos en agua potable como indicadores de contaminación ocasionada por el hombre, en dos cantones de Alajuela. Rev Tecnología en Marcha [Internet]. 2017 [citado 2021 Sep 21]; 30(4), 15-27. Disponible en: https://dx.doi.org/10.18845/tm.v30i4.3408