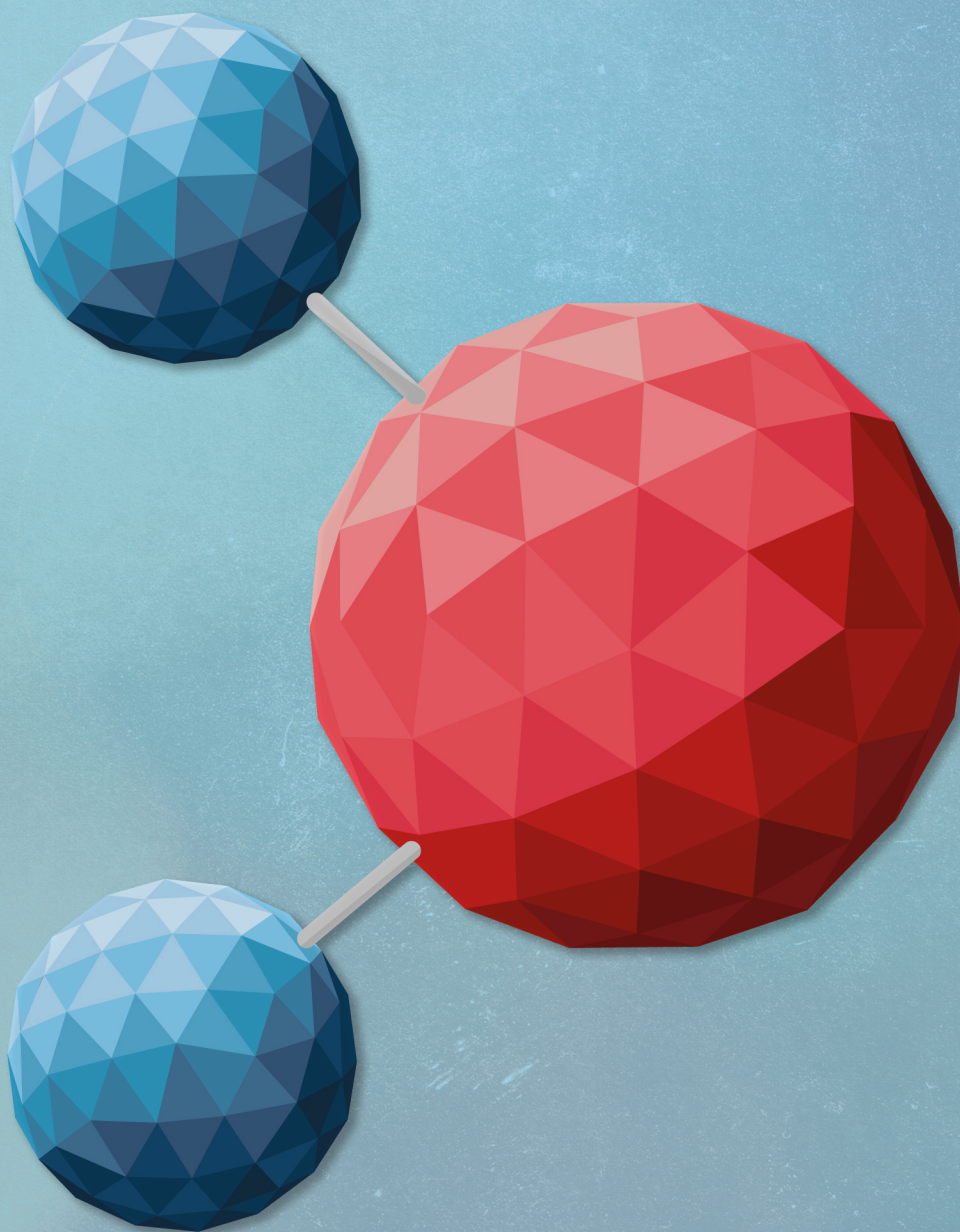


MOLEQLA

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

·Número 20·



Portada

Carmen Santisteban Trigo y María Manuela Valverde

Logotipo y Título de la revista

Juan Manuel García Arcos, Rafael Hoyos Manchado y Rafael Iigo

Roció Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Editores de las secciones que aparecen en este número

MoleQla Forense: Paula Gómez Álvarez

MoleQla Médica: Ignacio Jáuregui Lobera

MoleQla Informática: Norberto Díaz Díaz

MoleQla Ambiental: Ana Martín Calvo

MoleQla Celular: Guillermo López Lluch

MoleQla Instituto: María Reyes de la Vega Sánchez

MoleQla Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón

MoleQla Deporte: Alberto Grao Cruces

MoleQla Nanotecnología: Ana Paula Zaderenko Partida

MoleQla Farmacéutica: Matilde Revuelta González

Responsables de maquetación de las secciones que aparecen en este número

Cristina Guillén Mendoza

Juan Antonio del Castillo

Juan Humanes Ferrer

Almudena Sánchez García

Maquetador Global: Rafael Rastrero Prieto

Información sobre todas las secciones de MoleQla en <http://www.upo.es/MoleQla>

Editores

Sofía Calero Díaz

Ana Paula Zaderenko Partida

Juan Antonio Anta Montalvo

Patrick J. Merkling



ISSN 2173-0903

Editado el 21 de Diciembre de 2015

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Queridos amigos. El año 2015 despide a una revista MoleQla para recibirla en 2016 completamente renovada. Después de 21 números, entre los que se incluye el número cero con el que empezamos hace ahora cinco años, hemos decidido que MoleQla merece dar un salto cualitativo y convertirse en una revista nacional a todos los niveles. Por eso, en 2016 estrenamos una aplicación de acceso a la revista para que autores, maquetaores, editores y lectores podamos acceder a ella de forma mas sencilla. En el número de primavera de 2016 pondremos en marcha la aplicación y esperamos que para el número de verano esté completamente asentada.



Me gustaría utilizar esta editorial para daros las gracias por leer y participar de forma activa en MoleQla. Vosotros sois los verdaderos responsables de su éxito. Por mi parte, y en nombre de todos los maquetaores y editores que hacen posible que salgan los cuatro números anuales, quiero continuar la tradición que iniciamos ya hace cinco años y utilizar este número de invierno para desearos una muy feliz Navidad y todo lo mejor para el año 2016.

Sofía Calero
Editora Jefe de la Revista MoleQla

ÍNDICE

1. MoleQla Forense

- 1.1 *Las Anfetaminas: Usos y Efectos*
- 1.2 *La Burundanga*
- 1.3 *La ciencia del terror: armas químicas*

2. MoleQla Médica

- 2.1 *Historia de la anorexia nerviosa*

3. MoleQla Informática

- 3.1 *Desarrollo de Aplicaciones en IOS: MVC*
- 3.2 *Metodologías Ágiles en TFGs*
- 3.3 *Patrón Modelo-Vista-Presentación (MVP)*
- 3.4 *Patrones de Diseño OO, de comportamiento y estructuras*

4. MoleQla Ambiental

- 4.1 *Fármacos en las aguas*

5. MoleQla Celular

- 5.1 *Los ojos de papá y los anticuerpos de mamá*

6. MoleQla Instituto

- 6.1 *Determinación de Ibuprofeno en formulaciones farmacéuticas genéricas.*

7. MoleQla Patrimonio

- 7.1 *Técnicas no destructivas para el estudio y diagnóstico de materiales fotográficos*
- 7.2 *Identificación de pigmentos mediante espectroscopía Raman*
- 7.3 *Caracterización de pigmentos empleados en manuscritos iluminados (s. VI-XVIII)*

8. MoleQla Deporte

8.1 Influencia de la actividad física sobre síntomas depresivos en adolescentes: revisión narrativa

9. MoleQla Nanotecnología

9.1 Síntesis de Metal-Organic frameworks

9.2 Nanopartículas y ARN de interferencia como posible herramienta para la erradicación del virus de la hepatitis C

9.3 Síntesis y aplicaciones de los nanocristales de celulosa

10. MoleQla Farmacéutica

10.1 Acetazolamida

10.2 El veneno de Loxosceles y sus bondades

10.3 Tratamientos farmacológicos para la esclerosis múltiple basados en anticuerpos monoclonales

Las Anfetaminas: Usos y Efectos

Pilar Morales Jurado

Resumen—Paradójicamente, un gran número de sustancias o fármacos, hoy consideradas como drogas e instrumentos de destrucción de la existencia, fueron surgiendo a lo largo de la historia con el fin de mitigar o paliar dolores y mejorar así la vida de las personas.

Pocos ejemplos ilustran de forma tan clara esta afirmación como el de las anfetaminas, creadas por la ciencia moderna. La problemática de las anfetaminas no puede en forma alguna ser minimizada, pues representan el tercer problema más grave en la farmacodependencia.

La anfetamina ha sido utilizada como agente para mejorar el rendimiento, tanto físico (*doping deportivo*), como intelectual (*doping cognitivo*). A nivel terapéutico ha sido empleado como anorexígeno, y se ha indicado para el tratamiento del déficit de atención infantil. Por último, destaca su uso como droga de diseño para el consumo. La dispensación indiscriminada del producto, unida al desconocimiento público respecto a sus peligros potenciales y a la ausencia de un sistema idóneo de farmacovigilancia, desencadenó fenómenos de abuso y adicción. En 1971, la anfetamina fue sometida a control internacional en el marco de la Convención Internacional de Psicotrópicos.

Palabras Clave— Anfetamina, Droga, Dopaje, Farmacodependencia, Sistema Nervioso Central.

1. ORIGEN DE LA ANFETAMINA

La anfetamina es un derivado químico de la efedrina, procedente de la *Ephedra Vulgaris*, sustancia con efectos estimulantes sintetizado por primera vez en 1887 por el químico alemán L. Edeleano, quien llamó al compuesto *fenilisopropilamina*. En 1920, Gordon Alles descubrió que el compuesto original, el sulfato de anfetamina y su dextroisómero, aún más activo, el sulfato dextroanfetamínico, poseían la capacidad de estimular el sistema nervioso central (SNC). En 1931 comenzaron a estudiarla en laboratorios farmacéuticos de los Estados Unidos y cinco años después Smith Kline & French, la empresa farmacéutica, la introdujo en la práctica médica bajo el nombre comercial de Bazedrina. Casi enseguida salió al mercado su isómero más activo, la dextroanfetamina.

2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ANFETAMINA

Las anfetaminas (sulfato de anfetamina) son aminas simpatomiméticas o aminas adrenérgicas, de fórmula química estructural semejante a la adrenalina, como se puede apreciar en la figura 1. Las anfetaminas poseen un compuesto quiral que les hace actuar como estimulantes. Las dos anfetaminas más utilizadas, de donde derivan las más modernas drogas de este grupo son: el sulfato de d-anfetamina o d-fenil-isopropilamina (dexedrina), que corresponde al isómero dextrógiro de esta sustancia, y el sulfato de anfetamina racémica (bazedrina).

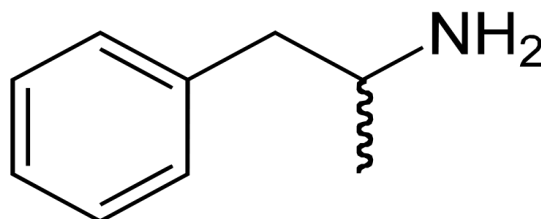


Figura 1. Estructura molecular Fenilisopropilamina

3. MECANISMOS DE ACCIÓN Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANFETAMINA

La estructura original de dextroanfetamina ha dado lugar a un gran número de derivados. En la actualidad las modificaciones de la molécula se dirigen en dos sentidos: en el ámbito terapéutico con la búsqueda de sustancias en las que predomine el efecto anorexígeno sobre el estimulante del SNC; y en el ámbito ilícito, buscando estructuras en las que la acción estimulante se transforme en alucinógena, consiguiendo cada vez mayor potencia. Para la consecución del primer fin se ha manipulado la molécula fundamentalmente en los sustituyentes de la posición 3 del anillo y en los del grupo amino. Destaca el Fenproporex. Estas modificaciones disminuyen la capacidad de crear dependencia y mantienen el efecto anorexígeno. Por su parte, la aparición del efecto alucinógeno se obtiene con sustituyente en el grupo amino, los cuales incrementan la liposolubilidad, como ocurre con la Metanfetamina, o bien en el anillo bencénico, fundamentalmente en la posición 4. El efecto crece a medida que aumenta el tamaño del sustituyente, alcanzando el máximo con el grupo propilo.

Cabe apuntar que los derivados anfetamínicos que se conservan en el arsenal terapéutico con fines anorexíge-

nos presentan todas las propiedades estimulantes de la molécula inicial, con el mismo riesgo implícito que cualquiera de las de tráfico ilegal.

Las anfetaminas van a desarrollar en general un mecanismo de acción que involucra a varios neurotransmisores como son Dopamina, Serotonina, Adrenalina, Noradrenalina. Su acción consiste principalmente en aumentar los niveles sinápticos de monoaminasa, induciendo su liberación a través de distintos mecanismos siendo consideradas simpaticomiméticos indirectos. Las acciones anorexígenas con utilidad terapéutica pueden ser consecuencia de dos mecanismos diferentes:

a) El incremento de la liberación de Dopamina en las áreas del hipotálamo lateral, que regula de forma dosis-dependiente la sensación de apetito. Esta mayor concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica se produce tanto por bloqueo de la recaptación como por aumento de la liberación, ya que la d-anfetamina puede penetrar en la neurona y desplazar la Dopamina con la consiguiente depleción del neurotransmisor.

b) La inhibición en la recaptación de Serotonina por desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico. Liberan Serotonina de sus depósitos intracelulares y son capaces de activar receptores de 5HT. Esta implicación de la Serotonina en el apetito se hace evidente en los antidepresivos que presentan la anorexia como efecto secundario.

Las propiedades entactógenas parecen ser resultado de un mecanismo mixto, similar al que se propone para las anorexígenas, en el que intervendría una liberación de Dopamina en numerosas áreas cerebrales como la corteza motora, el hipotálamo y el sistema límbico y la inhibición de la recaptación de serotonina. No obstante, los niveles elevados de Dopamina en las vías nigroestriatales y mesocorticolímbicas han sido implicados en las propiedades psicoestimulantes y gratificantes de la anfetamina.

Para las anfetaminas alucinógenas se ha comprobado la existencia de una afinidad relativamente aceptada por los receptores 5TH que coincide con el mecanismo propuesto para alucinógenos clásicos como el LSD.

Además, no se puede olvidar el mecanismo de aminas simpaticomiméticas desarrollado por todos los derivados de estructura fenilisopropilamina, y que se caracteriza por una estimulación tanto directa (estimulación de receptores adrenérgicos) como indirecta (incremento de la liberación) del sistema nervioso vegetativo simpático. Este mecanismo puede ser explicado por el aumento de la liberación de Noradrenalina. Las anfetaminas facilitan la liberación de Noradrenalina al ser transportadas hasta las terminaciones nerviosas por el mecanismo de recaptación. Dicho mecanismo explicaría los efectos centrales, como incremento de la actividad motora, la disminución del cansancio, etc, y los efectos periféricos que acompañan irremediablemente a estos fármacos, como son taquicardia, sudoración, etc.

Las muy diversas acciones neuronales, tanto cerebrales como periféricas, desarrolladas por las anfetaminas van a dar lugar a una amplia gama de efectos farmacológicos, los cuales se considerarán beneficiosos o adversos en función de los fines que se persigan. Así, el efecto anorexí-

geno se considera de utilidad terapéutica en los fármacos comercializados, pero se comporta como adverso en el uso recreativo de los compuestos entactógenos.

En el caso de las anfetaminas entactógenas y alucinógenas, los efectos que se persiguen con su consumo son precisamente los estimulantes del Sistema Nervioso Central.

4. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ANFETAMINA

Junto con los efectos psicológicos de naturaleza subjetiva, aparecen de forma simultánea los efectos que se consideran objetivos, los cuales son de tipo vegetativo.

La aparición de los efectos subjetivos va a depender de numerosos factores: el fármaco administrado, la dosis, la vía de administración, el patrón de uso y el entorno. A nivel del Sistema Nervioso Central las anfetaminas producen sensación de alerta, mayor atención y concentración, y mejoría del rendimiento intelectual. Es muy común la descripción por parte de los consumidores de sensación de bienestar, euforia, energía, y reducción del cansancio, del sueño y del hambre. Además algunos individuos comentan la sensación de ilusiones ópticas, auditivas y táctiles. Los efectos positivos van presentando tolerancia, y con dosis repetidas de las mismas sustancias, se transforman en otros efectos más negativos como agresividad, ansiedad, angustia, inquietud e incluso pánico. Al desaparecer los efectos agradables puede existir una sensación de bajón (*crash*), con disforia, cansancio, depresión, decaimiento, irritabilidad, insomnio o somnolencia.

Los efectos objetivos de naturaleza vegetativa que acompañan a los subjetivos dependen exclusivamente de la droga y la dosis, manifestándose de forma independiente del ambiente o de los hábitos de consumo. Algunos de estos efectos se localizan en el Sistema Nervioso Central, como son hipertermia, insomnio, movimientos involuntarios, etc. Otros se producen periféricamente como la taquicardia, arritmias cardíacas, hipertensión arterial, hipertermia, sudoración o sequedad de boca. En ambos casos están mediados por la estimulación vegetativa simpática que producen estos derivados, al estimular el Sistema Nervioso Simpático. Son muy característicos la tensión mandibular (trismo), el rechinar de dientes (bruxismo) y la midriasis, indicativos en muchos casos del uso repetido o de la ingesta de dosis elevadas.

5. USOS ACTUALES DE LA ANFETAMINA

5.1 USO TERAPÉUTICO

Originariamente la anfetamina fue utilizada para el tratamiento de diversas patologías, por ejemplo para tratar los síntomas de la depresión. Actualmente, la anfetamina, y de manera más acusada los derivados de ésta, como la metanfetamina o la efedrina, continúan siendo utilizados como tratamiento y resultan de gran eficacia como parte de tratamientos cardíacos de emergencia, así como para tratar el déficit de atención e hiperactividad.

La fenilisopropilamina y sus derivados anfetamínicos (fenproporex), han sido empleados a lo largo de la histo-

ria por sus efectos anorexígenos, siendo prescritos en tratamientos de obesidad, sin embargo, actualmente su uso se ha prohibido por tratarse de un tratamiento peligroso y obsoleto, que provocaba graves efectos secundarios, por el desarrollo de alta tolerancia y efecto estimulante del Sistema Nervioso Central.

Hoy en día las anfetaminas y concretamente sus derivados como el metilfenidato o la dextroanfetamina son usados como parte del tratamiento para controlar los síntomas de la narcolepsia, del déficit de atención y la hiperactividad, en tanto que son estimulantes del Sistema Nervioso Central y son fármacos que modulan la Noradrenalina tanto como la Dopamina, mostrando gran eficacia y seguridad en el tratamiento.

5.2 USO RECREATIVO DE CARÁCTER ILEGAL

La anfetamina y sus derivados, desde hace unos años y todavía hoy es utilizada como droga de abuso, consumida por un público que busca en ella efectos estimulantes. Este consumo favorece el tráfico de ilícitos.

5.3 USO DEPORTIVO

Por último cabe destacar el uso de las anfetaminas en el dopaje químico sistematizado, debido a la estimulación del Sistema Nervioso Central que permite un mayor rendimiento físico en la competición deportiva.

6. CONCLUSIONES

Las anfetaminas son sustancias que se mantienen en una dualidad constante: son fármacos y drogas, legales e ilegales, antiguas y actuales.

Lo primero que nos sugiere la palabra *anfetamina* es su uso recreativo como algo nocivo para el organismo por su riesgo toxicológico. Sin embargo, llama la atención la cantidad de usos de dicha sustancia tanto a nivel terapéutico como farmacológico. Así, como se ha descrito, es utilizada como anorexígeno, como estimulante en dopaje deportivo e intelectual y para el tratamiento de la hiperactividad y el déficit de atención.

Este fármaco con valor terapéutico se convierte en un riesgo para la salud pública con motivo de su abuso y en un problema grave en la farmacodependencia.

REFERENCIAS

- [1] ATIENZA E.; LÓPEZ F.; PÉREZ J.L. (2014): El Dopaje y el Antidopaje en Perspectiva Histórica. *Materiales para la historia del deporte*, pp 95-98.
- [2] BELSASSO G.. Efectos psicológicos de las anfetaminas en seres humanos.
- [3] CASTELLANOS F.X., & ACOSTA M.T. (2011): Hacia un entendimiento de los mecanismos moleculares de los tratamientos farmacológicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*; 52 (1) 155-160.
- [4] CASTILLO KAUIL A. (2009): Riesgos toxicológicos de las anfetaminas: p 1.

- [5] [Imagen] Recuperado de: <http://energycontrol.org/infodrogas/speed.html> (Enlace Web)16/11/2014
- [6] ROBLEDO P. (2008):. Las anfetaminas. *Trastornos adictivos*, 10 (3) p1 166-174
- [7] MedlinePlus. Recuperado de: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/> (Enlace Web) 12/11/2014
- [8] ORTEGA C.J.; ZAMORA O. Monografía: Acerca del doping y su múltiple impacto en el deporte. Una aproximación crítica. P5.
- [9] UTRILLA P. (2000): Aspectos farmacológicos de las anfetaminas: pp 68-75



Pilar Morales Jurado. Grado Criminología. Universidad Pablo de Olavide 2011-2015. Química Forense.

LA BURUNDANGA

María del Rocío Ponce García

Resumen— La burundanga fue una sustancia utilizada por distintas civilizaciones a lo largo de la historia. En un primer momento con fines curativos, pero también se usó como brebaje en las brujerías o hechizos relacionados con el amor en la Edad Media, y no hace mucho, como “suero de la verdad” por la CIA contra los enemigos. En la actualidad, esta droga es utilizada por los criminales para perpetrar delitos de sumisión química contra las personas, anulando la voluntad de éstas. Su principal ventaja radica en que debido a la pérdida de memoria que el alcaloide causa a la víctima, ésta no puede aportar ninguna información sobre el suceso ocurrido, quedando los agresores totalmente impunes de los hechos delictivos.

Palabras Clave— Acetilcolina, Delincuencia, Droga, Escopolamina, Sumisión Química,

1. INTRODUCCIÓN

La burundanga es una droga de sumisión que anula la voluntad de quienes la consumen, generalmente es suministrada a víctimas sin su consentimiento. En España, se están produciendo muchos casos donde está implicada esta sustancia, pero en la mayoría es muy difíciles de demostrar su implicación, puesto que no hay medios probatorios que nos indiquen con certeza su participación en los hechos producidos. Esto, como vamos a ver más adelante no es en toda parte cierto, ya que, se puede detectar la burundanga en la víctima del presunto hecho delictivo meses después del mismos si realizamos un análisis minucioso del cabello de la víctima.

2. DEFINICIÓN Y BREVE HISTORIA DE LA BURUNDANGA

Es un vocablo afrocaribeño que significa bebedizo o brebaje, aunque más comúnmente conocido como escopolamina. La escopolamina o hioscina es su principal componente, la Figura 1 muestra su fórmula estructural [1]. La escopolamina es un alcaloide tropánico que se extrae de diversas plantas, como la belladona (*Solanum dulcamara*), el beleño negro o la hierba loca (*Hyoscyamus niger*), la burladora (*Datura stramonium*) o “cacao sabanero” o “borrachero”, varios floripondios (*Brugmansia*) y la mandrágora (*Mandragora officinarum*), muy frecuentes en los países de Centroamérica.

Este alcaloide es un compuesto anticolinérgico, es decir, impide el funcionamiento normal de la acetilcolina en nuestro organismo. La acetilcolina es uno de los neurotransmisores más importantes de nuestro organismo, es la responsable de la contracción de nuestros músculos y de que las glándulas segregen correctamente los fluidos.

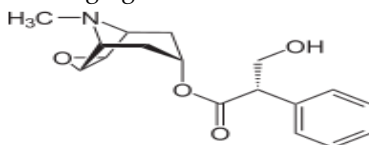


Fig.1 Fórmula estructural de la escopolamina

¿Desde cuándo se ha utilizado la escopolamina?

Desde el año 1500 aC los egipcios la utilizaban para tratar problemas intestinales.

Por otra parte, en la literatura inglesa destacamos “*Hamlet*”, donde Claudio para usurpar el trono a su hermano, el Rey Hamlet, vierte a éste veneno en su oreja mientras dormía. El fantasma de su padre se le aparece al príncipe Hamlet, para decirle que ha sido envenado con un extracto de beleño por su hermano Claudio y que debe de vengar su muerte a manos de su tío Claudio.

En otra obra de Shakespeare, “*Romeo y Julieta*”, cuando Julieta acude a Fray Lorenzo para pedirle ayuda, éste le ofrece tomar mandrágora para simular que estaba muerta. Al ingerirla, sus familiares creían que Julieta había fallecido y depositaron su cuerpo en la cripta familiar:

“¡Ay de mí! ¿No es muy probable que, al despertar, olores nauseabundos y aullidos de mandrágora arrancada, que hacen enloquecer a quien los oye...?”.

Los aullidos de la mandrágora se deben a que las raíces de esta planta tienen forma parecida a seres humanos y se decía que al ser arrancada, la mandrágora gritaba pudiendo este grito matar o volver loca a una persona. De ahí, que en el libro de *Harry Potter y la cámara secreta*, cuando la profesora Sprout enseña a transplantar mandrágoras, todos los alumnos están protegidos mediante orejeras para no escuchar los gritos [2].

Durante siglos se ha utilizado por chamanes o brujos en sus rituales, si bien en la actualidad es utilizada para cometer delitos como abusos sexuales (6%) o robos (94%).

En cuanto a los usos medicinales, es utilizada en los casos de parkinson, pero debe ser empleada en dosis muy pequeñas debido a que una sobredosis de escopolamina puede causar delirios, convulsiones e incluso la muerte.

3. SÍNTOMAS DE INTOXICACIÓN CON ESCOPOLAMINA

La gravedad de sus efectos dependerá de la dosis utilizada. La burundanga puede ser suministrada a través de tres medios: en primer lugar, puede ser ingerida a través de alimentos o de bebidas (75%), el caso especial-

mente se agrava cuando se trata de bebidas alcohólicas donde el efecto depresor aumenta; en segundo lugar, fumada, y por último, inhalada. La burundanga es muy difícil de ser detectada por la víctima porque no huele, ni sabe y tampoco tiene color. Esto la convierte en una sustancia perfecta para los delincuentes, debido que lleva en menos dos minutos a la víctima a un estado de sumisión donde ésta puede llegar a realizar cualquier orden de su agresor. Además, provoca efectos anticolinérgicos centrales y periféricos. En cuanto a los centrales: provoca alteraciones en la orientación, estado de consciencia, comportamiento, lenguaje, percepción y memoria de la víctima. Y por lo que se refiere a los efectos anticolinérgicos periféricos: la víctima sufrirá taquicardia, midriasis, fiebre, ruborización de la piel, verá afectada la secreción de mucosas, retención urinaria o broncodilatación. Para mejor comprensión la Figura 2 muestra un breve resumen [3].

La escopolamina se absorbe de manera rápida a través del tracto gastrointestinal y tiene una gran facilidad para atravesar la barra hematoencefálica, por lo que produce un efecto inmediato en la víctima. Pero mientras dura el episodio, el organismo de la víctima funciona completamente, la víctima puede ejecutar las actividades de la vida diaria con total normalidad, teniendo abolida su voluntad, es decir, su capacidad de decidir [4]. Esto se pone de manifiesto en las grabaciones de cámaras de seguridad aportadas como pruebas por víctimas que denunciaron una violación, donde aparecen normales, tranquilas, nadie diría que están actuando como sumisas de su agresor, pues éstas son capaces de guiarlos hasta su domicilio o hasta el cajero y teclear correctamente el número secreto de cuenta.

Lo verdaderamente extraño es que la víctima no parece drogada ni somnolienta, aparentemente muestra un estado normal, de ahí a que las personas de alrededor no actúen, debido a que no pueden percibir que la víctima está bajo los efectos de la escopolamina.

La burundanga desaparece muy rápida del organismo de la víctima, media hora en sangre y unas doce horas en la orina, lo que hace muy complicado demostrar una sumisión química. Respecto al tiempo que los efectos pueden darse en el organismo oscilan entre las 24 y 48 horas.

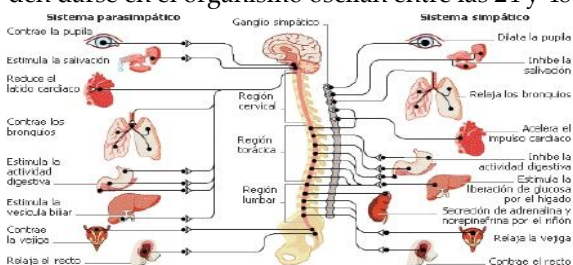


Fig.2 Sintomatología en nuestro organismo provocada por la escopolamina

4. SUMISIÓN QUÍMICA EN EL CÓDIGO PENAL

Se define sumisión química como la administración de determinadas sustancias psicoactivas a una persona sin su consentimiento con el fin de cometer algún hecho delictivo. Administrada la sustancia, la víctima no se encuentra en condiciones de prestar su consentimiento o para mostrar resistencia a su agresor. La sustancia, que no se nota, provoca una pérdida de memoria que es aprovechada por el agresor para perpetrar delitos manipulando la voluntad de la víctima. Puede estar implicada en multitud de delitos como robos, sedación e incapacitación de personas, homicidios o abusos sexuales, que no se consideran agresión sexual debido a que no es un acto violento.

El art.181 Código Penal:

“El que, sin violencia o intimidación y sin que medie consentimiento, realizare actos que atenten contra la libertad o indemnidad sexual de otra persona, será castigado, como responsable de abuso sexual, con la pena de prisión de uno a tres años o multa de dieciocho a veinticuatro meses.

Se consideran abusos sexuales no consentidos los que se ejecuten sobre personas que se hallen privadas de sentido o de cuyo trastorno mental se abusare, así como los que se cometan anulando la voluntad de la víctima mediante el uso de fármacos, drogas o cualquier otra sustancia natural o química idónea a tal efecto” [5].

Estas sustancias son proporcionadas a las víctimas de forma subrepticia, que provocan que la víctima no sea capaz de identificar el peligro de que va a ser agredida. La principal dificultad que presenta el delito de sumisión química como señala el Instituto de Toxicología es las escasas denuncias que presentan las víctimas por delitos sexuales debido a la pérdida de memoria derivada de la droga administrada por el agresor. Las denuncias no sobrepasan el 20% de las que realmente suceden.

La inmediatez es decisiva para que la droga pueda ser detectada en el análisis toxicológico. El informe del instituto de Toxicología sostiene que la demora de la víctima en acudir al centro hospitalario para que se le practique la recogida de muestras biológicas para el correspondiente análisis toxicológico es inversamente proporcional a las posibilidades de detectar las sustancias empleadas por el agresor [6].

El Instituto Nacional de Toxicología (INTCF) ha publicado unas instrucciones de actuación para todos los Institutos de Medicina Legal de nuestro país, puesto que forman de la red de atención urgente a las víctimas de abusos sexuales, entre las que destaca la recogida de muestras de sangre y orina para el estudio toxicológico. La sangre nos informa sobre el consumo reciente de la sustancia pero debido a su rápida eliminación y al retraso, como se ha comentado previamente, con el que la

víctima solicita la asistencia médica, es muy probable que la droga haya desaparecido de la sangre. Por esta razón, el Instituto recomienda la recogida de orina, debido a que la detección es más eficiente en la orina (doce horas) es mayor que en la sangre. En la misma línea, se recomienda tomar muestra del cabello de la víctima para los casos donde el tóxico no aparece ni en sangre ni en orina. Esto permite la posibilidad de determinar si ha existido sumisión química.

En la mayoría de las ocasiones es muy difícil demostrar la sumisión química debido al factor tiempo, ya que, la víctima debido a sus sentimientos de culpabilidad o de vergüenza acude a la policía o al centro hospitalario veinte horas después del suceso acontecido. Además, la víctima de la burundanga al tener recuerdos vagos y difusos sobre lo ocurrido no aporta credibilidad en el relato de los hechos ante la policía pues, mientras describe los hechos de forma fragmentada y entrecortada debido a la amnesia producida por la droga. Y si a esto, añadimos que existen grabaciones de video de cámaras de seguridad donde se ve a la víctima comportándose de manera usual sin ningún síntoma de estar bajo los efectos de la sustancia, el juez rechazará la denuncia debido a que no existe ningún medio probatorio capaz de acreditar los hechos delictivos narrados por la víctima [7,8].

5. DATOS ESTADÍSTICOS

El 70% de los casos de sumisión química se produce en mujeres menores de 30 años y el grupo de mayor riesgo lo comprenden mujeres de entre 15 y 19 años.

El perfil de la mujer víctima de burundanga suele ser: joven, que ha consumido 1 ó 2 copas (bebidas alcohólicas), que pierde la conciencia y se convierte en sumisa actuando bajo las órdenes del agresor y despierta con síntomas de haber mantenido relaciones sexuales. Esta droga suele estar detrás de 2 ó 3 de cada 10 (alrededor del 30%) abusos sexuales.

En los hombres, comprendidos entre los 20 y 50 años, el robo es el delito por antonomasia (67.44%). Sin embargo, en Colombia destacan porque son casi un 80% de víctimas hombres frente a un 20% de mujeres [9].

6. CONCLUSIONES

La burundanga, dada sus características, seguirá utilizándose cada vez más por los criminales para perpetrar delitos de sumisión química. Ante este hecho, los jueces y Tribunales españoles, deben de seguir las pautas que ordena el servicio químico del INTCF, para evitar que la víctima quede en una situación de desamparo. El derecho en este caso tiene que ir de la mano con la química para que los agresores no queden impunes de sus actos. Deben

de seguir las pautas que recomienden ante los análisis toxicológicos para detectar el tóxico y mejorar el problema.

Para elaborar el presente artículo ha sido muy difícil la obtención de información de publicaciones científicas españolas sobre burundanga, algo que resulta contradictorio a la importancia de esta nueva droga.

Por otra parte, la población debería de adoptar una serie de medidas preventivas que nos permitan tomar conciencia a todos, puesto que estamos ante un problema de gran magnitud debido a que la intoxicación por escopolamina hospitalaria es puramente con fin delincencial. Con este artículo pretendo que tomemos conciencia del gran peligro que supone esta droga en la sociedad actual, debido a que la víctima queda hipnotizada por el agresor y responde al agresor adecuadamente, y su difícil detección por la rápida desaparición del organismo y la demora de la víctima en solicitar asistencia médica (examen toxicológico). El derecho no puede dejar de lado a la víctima, debe de seguir las pautas que marca la química para diseñar estrategias de prevención y tratamiento de la intoxicación por burundanga.

REFERENCIAS

- [1]http://www.bvsde.paho.org/bvstox/e/cursos/peru_julio07/dia05/08_Arroyave.pdf . Intoxicación por benzodiazepina y burundanga, Universidad de Antioquia. (Último acceso 11 de julio de 2010).
- [2] Revista de Química PUCP, 2010, VOL.24, N°1-2, PP.11-12.
- [3]http://www.bvsde.paho.org/bvstox/e/cursos/peru_julio07/dia05/08_Arroyave.pdf . Intoxicación por benzodiazepina y burundanga, Universidad de Antioquia. (Último acceso 11 de julio de 2010).
- [4] Salcedo, J., y Martínez, I. (2009). Intoxicación por escopolamina. Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades de Medicina.
- [5] Tema 3 Toxicología Forense, Doble Grado Derecho y Criminología, Universidad Pablo de Olavide.
- [6]http://www.larazon.es/historico/6130-sumision-quimica-una-droga-rapida-y-de-corta-duracion-TLLA_RAZON_476105#.Ttt1Jif99A2MgX6 (Último acceso: 7 de julio de 2012).
- [7] <http://www.lavanguardia.com/sucesos/20150529/54431516706/la-burundanga-o-droga-del-violador-un-mito-muy-real.html#ixzz3qQEX7il6> (Último acceso 29 de mayo del 2015).
- [8]http://www.bvsde.paho.org/bvstox/e/cursos/peru_julio07/dia05/08_Arroyave.pdf . Intoxicación por benzodiazepina y burundanga, Universidad de Antioquia. (Último acceso 11 de julio de 2010).
- [9] http://www.acnweb.org/acta/2005_21_3_197.pdf. Perfil epidemiológico de la intoxicación con burundanga en la clínica Uribe Cualla S. A. de Bogotá, D. C. (Último acceso 3 de septiembre de 2005).



María del Rocío Ponce García es estudiante de quinto curso de Grado de Derecho y Criminología en la Universidad Pablo de Olavide, 2015-2016.

La ciencia del terror: armas químicas

Teresa Domínguez León

Resumen—Las armas químicas toman gran relevancia en el ámbito de preocupación internacional. Se tratan de armas cuya potencial peligrosidad es muy elevada. Están basadas en las propiedades tóxicas de sustancias químicas, pudiendo causar nefastos resultados en los seres vivos y el medio ambiente. Son consideradas armas de exterminio en masa, siendo por ello su uso, en guerras o por grupos terroristas contra la población civil, un elemento de enorme riesgo.

Palabras Clave— Armas, química, peligro, tóxico.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la Historia la ciencia ha vivido un papel fundamental para el desarrollo de la sociedad. Gracias a la ciencia hoy en día hay menos enfermedades, somos capaces de transportarnos de un lugar a otro a gran velocidad o incluso hemos explorado el espacio. Sin embargo, su papel ha sido esencial, a su vez, en las guerras. El afán de superación, de defensa, de conquista o de enriquecimiento del ser humano ha resultado ser uno de los mayores propulsores de la investigación científica. Ejemplo de ello son las armas químicas.

2. EL ARMA QUÍMICA

Las armas químicas son armas basadas en las propiedades tóxicas de determinados agentes químicos los cuales son capaces de causar graves daños o incluso la muerte. Podemos diferenciar este tipo de armas de las convencionales principalmente porque sus efectos destructivos no son causados por una fuerza explosiva, sino como hemos dicho anteriormente, por las propiedades sustancias químicas. [1] Así mismo, cabe distinguir las también de las armas biológicas, caracterizadas por el uso ofensivo de organismos vivos. [2]

Para concretar, cabe mencionar la definición realizada por la Convención sobre Armas Químicas, en su artículo 2:

“A los efectos de la presente Convención:

1. Por "armas químicas" se entiende, conjunta o separadamente:

- a) Las sustancias químicas tóxicas o sus precursores, salvo cuando se destinen a fines no prohibidos por la presente Convención, siempre que los tipos y cantidades de que se trate sean compatibles con esos fines;
- b) Las municiones o dispositivos destinados de modo expreso a causar la muerte o lesiones mediante las propiedades tóxicas de las sustancias especificadas en el apartado a) que libere el empleo de esas municiones o dispositivos;
- c) Cualquier equipo destinado de modo expreso a

ser utilizado directamente en relación con el empleo de las municiones o dispositivos especificados en el apartado anterior.”

3. HISTORIA

Quizás el uso de armas químicas se nos antoje bastante moderno, la mayoría de nosotros probablemente lo relacionemos con la Primera y la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, lo cierto es que el uso de armas químicas ha estado presente a lo largo de prácticamente todo el curso de la Historia.

En la Edad de Piedra, ya aparecen armas químicas, las cuales consistían en una flecha o lanza con la punta impregnada de algún tóxico. Por otro lado, queda documentada la existencia de armas químicas en la Guerra del Peloponeso, concretamente en la Batalla de Delio (424 a. C.). Otro ejemplo se dio por parte de los húngaros contra los turcos, quienes utilizaron prendas rociadas con sustancias químicas ardiendo para que así los gases afectasen al ejército turco. Incluso el famoso Leonardo Da Vinci diseñó un proyectil que escondía en su interior azufre y arsénico [3].

A pesar de ello, debemos afirmar que la Primera Guerra Mundial supuso un antes y un después en el camino del desarrollo de armas químicas.

A inicios del siglo XX, el desarrollo de la industria química se multiplicó. En especial, el poder de la industria química alemana y la capacidad que le caracterizaba de producción a gran escala fue fundamental para el inicio de la guerra química moderna. Destaca la fecha del 22 de abril de 1915, cuando se produjo el primer ataque químico de gran magnitud por parte del ejército alemán, quienes fabricaron bombonas de cloro. Poco tiempo después, todas las partes del conflicto utilizarían este tipo de armas, pero destacaría el uso del sulfuro de dicloroetileno (gas mostaza) por parte de los alemanes (Figure 1)



Fig 1. Dispersión de gas mostaza durante la Primera Guerra Mundial.

En 1925 se firmó el primer protocolo de Ginebra, por el cual diferentes países se comprometían a evitar el uso de las armas químicas. Sin embargo, dicho protocolo no sirvió de mucho ya que incluso los países que participaron en el protocolo terminaron utilizando en diversas ocasiones este tipo de armas. Un ejemplo de esto fue el uso de armas químicas por parte de Gran Bretaña en la Guerra Civil Rusa (1919). [4]

Durante la Segunda Guerra Mundial su uso fue mucho más restringido, a pesar de que todos los bandos disponían de ellas. El incidente más relevante durante este periodo bélico sucedió en 1943, consecuencia de un ataque sorpresa aéreo alemán, el cual alcanzó al mercante John Harvey, estallando y provocando que una gran nube de gas mostaza se adueñara del lugar. Además, La Alemania nazi utilizaría Zyklon B en la exterminación de enormes cantidades de personas en el conocido como Holocausto.

Tras estos periodos, el ambiente internacional se ha caracterizado por las buenas intenciones de los diferentes países. Sin embargo, el uso de este tipo de armas no ha desaparecido, aunque pocas veces se reconoce este hecho. Quedó probado su uso en el conflicto de Irán e Irak y todo indica que se continúa usando en conflictos como el de Siria. Esto debe preocuparnos a nivel internacional ya que podría suponer un grave problema de seguridad si el armamento cayera, por ejemplo, en manos de grupos terroristas.[5]

4. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes clasificaciones de armas químicas, nosotros vamos a centrarnos en dos.

En primer lugar, podemos diferenciar las diferentes armas químicas según la intensidad del daño que produzcan, distinguiendo entre las armas químicas **incapacitantes**, las cuales no producen la muerte del afectado sólo la incapacidad temporal o permanente, y las **letales**, las cuales, como su nombre indica, producen la muerte de la víctima, pudiendo ser rápida o prolongada en el tiempo.

En segundo lugar, debo resaltar la importancia de la clasificación realizada por la **OPAQ** (Organización para la Prohibición de las Armas Químicas) [6] según el tipo de efectos que producen:

- **Agentes neurotóxicos o gases nerviosos.**

Afectan al sistema nervioso central, en concreto, actúan de manera irreversible sobre los neurotransmisores que regulan los impulsos nerviosos. Ejemplo de estas armas son: tabún, sarón, soman y VX.

- **Agentes asfixiantes.** Éstos causan daños a los pulmones, siendo la exposición siempre por inhalación. Ejemplo de ellos son el fosgeno y el cloro. Si una persona sobrevive a la exposición de dichos agentes, normalmente desarrollará problemas respiratorios crónicos.
- **Agente sanguíneos.** El daño se produce a través de interferencias en la respiración celular. Es decir, se produce el daño en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y los tejidos. Esto provoca que los tejidos dejen de funcionar puesto que se ven privados del oxígeno necesario. La exposición ante dichos agentes químicos es por inhalación y la acción se desarrolla de manera inmediata. Algunos ejemplos son: cianuro de hidrógeno y el cloruro de cianógeno.
- **Agentes vesicantes.** Producen daños en la piel, causando ampollas. Su exposición es por contacto con líquido o vapor. Ejemplos relevantes de estos agentes son la iperita o gas mostaza (Figure 2), la mostaza destilada, las mostazas nitrogenadas y las lewisitas.



Fig 2. Quemaduras por gas mostaza.

- **Agentes paralizantes o psicotóxicos.** Provocan la incapacidad motora mediante efectos sedantes y de confusión mental, disminuyendo la acetilcolina en el afectado, y provocando efectos nocivos en el sistema nervioso periférico. Ejemplos de estos agentes son el bencilato de quinuclidinilo (BZ) y sus derivados.
- **Agentes lacrimógenos.** Obstruyen la capacidad visual de la víctima. Ejemplos son el CN (MACE-alfa-cloro-acetofenona), el CS (2-clorobenzalmalonitrilo), el CA-alfa-bromobenzilcianato y el gas lacrimógeno. Suelen ser usados por los policías antidisturbios.

- **Agentes vomitivos.** Indican náuseas y vómitos, exponiéndose la víctima ante dichos agentes por inhalación o contacto. Ejemplos son la adamsita (DM) y sus derivados.

5. RIESGOS

“Las armas químicas pertenecen, junto con las nucleares y biológicas, a la categoría de armas de exterminio en masa y comparten con éstas la forma cruel e indiscriminada en que aniquilan a sus víctimas y el daño que causan al medio ambiente”. [7]

Por otro lado, el transporte y almacenamiento puede ser sumamente peligroso debido a los posibles escapes y por la propia reactividad química de las sustancias que corroen los recipientes en los que se encuentran. [8]

Además, cabe la posibilidad ya mencionada de que este tipo de armamento acabe en manos de grupos terroristas, afectando por ello, si se usan, a la población civil.

6. CONCLUSIONES

El ser humano se diferencia del resto de seres vivos por su capacidad de pensar, su lógica e inteligencia. Es por ello, que a lo largo de los siglos hemos ido aprendiendo cómo defendernos, cómo lograr nuestros propósitos y planteamos constantemente cuestiones sobre lo correcto e incorrecto.

Los descubrimientos químicos a lo largo de la Historia han sido consecuencia de esta capacidad propia del ser humano. De este modo, John Dalton formuló la Teoría Atómica o Marie y Pierre Currie descubrieron y aislaron los materiales radiactivos.

El problema reside en que, al menos bajo mi punto de vista, como ya decía Hobbes, “el hombre es un lobo para el hombre”. Es por ello que la ciencia en ciertos casos, como en el estudiado en este artículo, se vuelve un arma de doble filo, siendo constructiva y destructiva a la vez.

Es rotundamente necesario, dado a la catastrófica potencialidad de las armas químicas, un compromiso verdaderamente efectivo para su destrucción.

REFERENCIAS

- [1] P. Renéde, *Armas químicas: la ciencia en manos del mal*. Madrid: Plaza y Valdés, S.L., 2008. pg. 10-17
- [2] J. A. Martínez Pons, "Armas químicas: qué son y cómo actúan", *Anales de Química*, 102 (1) , 2006. Pg. 56-58.
- [3] P. Renéde, *Armas químicas: la ciencia en manos del mal*. Madrid: Plaza y Valdés, S.L., 2008. Pg.10-17
- [4] J. A. Martínez Pons, "Armas químicas: qué son y cómo actúan", *Anales de Química*, 102 (1), 2006. Pg. 56-58.
- [5] P. Renéde, "Análisis de la amenaza química y biológica de Siria"
- [6] Web de la Organización para la Prohibición de las armas químicas: <https://www.opcw.org/sp/acerca-de-la-opaq/>
- [7] S. Bauta, L. Magda, "La convención sobre la prohibición

del desarrollo, la producción el almacenamiento y el empleo de las armas químicas y sobre su destrucción". La Habana: Editorial Universitaria, 2011. Pg. 10

- [8] J. A. Martínez Pons, "Armas químicas: qué son y cómo actúan", *Anales de Química*, 102 (1) , 2006. Pg. 56-58.



Teresa Domínguez León. Estudiante de Derecho y Criminología de quinto curso en la Universidad Pablo de Olavide.

Historia de la anorexia nerviosa

Ana María Fernández Hernández

Resumen— A pesar de que la anorexia nerviosa ha sido una enfermedad presente en todas las épocas socio-temporales de desarrollo de la sociedad humana, desde cada época, y en función de los conocimientos médicos propios de la misma, se ha abordado de un modo diferente. Hasta el siglo XIX, la religión actuó con preponderancia, tanto en su diagnóstico como en el tipo de intervención elegida. A partir de este, la medicina ha abordado desde diferentes perspectivas y especialidades una enfermedad que ha terminado catalogándose como psicológica y psiquiátrica.

Palabras Claves— Anorexia, Alimento, Religión, Belleza, Medicina.

1. LA ANOREXIA NERVIOSA COMO ANOREXIA.

Generalmente, la anorexia nerviosa suele ser asociada al mundo occidental, a la mujer y a la asimilación de la delgadez como concepto ideal de belleza, que cobró fuerza en el siglo XIX y que culminó en el XX hasta el día de hoy. Pero esta asociación es, tal vez, demasiado simplista.

Con independencia de las interrelaciones de cada sociedad, cultura y religión con sus conductas alimentarias, especialmente en sentido prohibitivo, la anorexia nerviosa es una enfermedad con largo recorrido histórico.

Cuantificar el número de enfermas de anorexia nerviosa a lo largo de la historia, haciendo distinción de las conductas de carácter anoréxico, es ciertamente una tarea propia de Odiseo. No podemos olvidar que anorexia es un vocablo de origen griego que significa “falta de apetito” y que dicha definición no es exactamente aplicable, por su significación y por su limitación, a la anorexia nerviosa.

Sin embargo, no podemos obviar o negar las múltiples referencias a la anorexia que aparecen desde tiempos inmemoriales.

El propio Hipócrates, considerado el padre de la medicina, hacía referencia, en su obra *Aforismos*, a determinados cuerpos impuros que detestaban cualquier tipo de alimento y se negaban a probar bocado alguno.

2. LA SANTA ANOREXIA

El medioevo es un período de abundantes casos que podrían ser calificados como de anorexia nerviosa. Destacan los de santa Catalina de Siena, santa Rosa de Lima o Santa Wilgerfortis (también conocida como Santa Liberata), santa Catalina de Asís o santa Teresa de Ávila.

No es difícil observar cómo las supuestas enfermas nombradas tienen en común su carácter religioso. Es por ello que la denominación de la enfermedad para este tiempo es de “santa anorexia”.

La principal diferencia entre la “santa anorexia” y la anorexia nerviosa reside en, según la bibliografía al respecto, la motivación que origina tal trastorno, aunque sus manifestaciones físicas sean las mismas. La “santa anorexia” se atribuye a un deseo de rebelión contra la sociedad en la que se vive y a una búsqueda incansable de la pureza espiritual. En ningún caso, se busca un ideal de belleza físico. El alimento, pues, sería concebido como algo impu-

ro e incompatible con el alimento espiritual proveniente del mismo Dios.

3. VACÍO RELIGIOSO Y MÉDICO

A pesar de que, como veremos posteriormente, las descripciones clínicas completas de la anorexia nerviosa florecerán en el siglo XIX, en la edad moderna se produce la primera reseña de todos los síntomas principales de la susodicha enfermedad y la propuesta para su tratamiento. Descripción que, dicho sea de paso, en nada debe envidiar a las posteriores.

Nos referimos, por supuesto, al médico inglés Richard Morton y a su obra *A Treatise of Comsumptions* (1689), donde aparece reflejado el cuadro clínico de su paciente Miss Duke, una joven de dieciocho años: pérdida de peso, amenorrea, estreñimiento e hiperactividad, sin ningún tipo de perturbación física. Sin embargo, la denominación elegida por el Dr. Morton fue de “consunción nervosa”, producto de una perversión mental, la cual estaba claramente relacionada con el gran problema médico del siglo XVII: la tuberculosis.

En 1764, el médico Robert Whytt, de origen escocés, hizo observaciones en el mismo sentido que R. Morton sobre una paciente de catorce años. El nombre con el que definiría tal cuadro clínico sería de “atrofia nerviosa”.

Tan solo cinco años después, Charles Nadeau realiza la primera asociación de la anorexia nerviosa con la histeria.

4. LA ANOREXIA NERVIOSA COMO PROBLEMA MÉDICO

Durante el siglo XIX, concretamente en 1859, Paul Briquet, siguiendo esta línea, describirá la anorexia nerviosa como un subtipo de histeria. Tan solo un año después, en 1860, Louis Victor Marcé señalará que su aparición está relacionada con problemas digestivos.

Sin embargo, a pesar de que estas primeras definiciones eran incompletas y falsamente achacadas a la histeria, enfermedad tradicionalmente femenina, P. Briquet hará una primera y triple distinción dentro de las pacientes, que posteriormente cobrará mucha relevancia. Briquet observó que algunas de sus pacientes se sentían asqueadas por los alimentos, otras tomaban como pretexto para su negativa a alimentarse razones físicas (no en un senti-

do estético, sino en forma de diversas dolencias) y aquellas que se provocaban la emesis (vómitos).

En este mismo siglo, también caben destacar las figuras del francés Ernst Charles Lasègue y del inglés Sir William Whitey Gull.

El primero de ellos se referirá a dicha enfermedad, en abril de 1873, como Anorexia histérica o mental y el segundo, tan solo unos meses después, en octubre de 1873, como Anorexia nervosa.

La definición que ofrece C. Lasègue para tal enfermedad es una perversión mental insólita del apetito.

Sin embargo, la importancia de su trabajo como médico e investigador radica en la diferenciación entre la inapetencia propia de enfermos de depresión y el repudio alimentario de las afectadas por "anorexia histérica".

C. Lasègue también reseñó cómo las enfermas negaban estarlo y su alteración conductual en relación a la cantidad de actividad realizada. Además, fue capaz de distinguir cómo las pacientes podían rechazar todo tipo de alimentos o solo determinados tipos.

Por todo ello, no es difícil imaginar que sus descripciones y sus observaciones son consideradas como las más completas de su tiempo.

Siguiendo la teoría desarrollada por P. Briquet y desarrollada por Lasègue, Jean-Martin Charcot, psiquiatra, reversionó el concepto en 1890, asimilando la histeria como un síntoma de la enfermedad y no como su causa. En 1899, J-M. Charcot advirtió la necesidad del aislamiento para el tratamiento de la susodicha enfermedad, puesto que las pacientes sentían un refuerzo de su complacencia con su estado enfermizo en la misma medida que la preocupación familiar aumentaba en función del progresivo empeoramiento.

Sin embargo, tanto J-M. Charcot como anteriormente Lasègue fueron más allá de la histeria como recurso para fundamentar la anorexia histérica. La presencia de comportamientos calificables de obsesivos-compulsivos también fue reseñada.

No podemos avanzar hasta el siglo XX sin antes mencionar la teoría de Freud al respecto, quien relacionó la anorexia histérica con la melancolía y, a su vez, como en casi todas sus teorías, con temas sexuales.

Más concretamente, el *Manuscrito G* es la obra en la que plasma y desarrolla su teoría, que asimila la desgana alimentaria con la pérdida o ausencia de libido. Así pues, la inmadurez sexual de las enfermas de anorexia histérica era la causa de la melancolía, que acababa desembocando en la pérdida del apetito.

Posteriormente, en *Pulsiones y destinos de pulsión* introdujo el masoquismo y el odio a uno mismo como relevantes en los casos de anorexia histérica. La paciente, recordemos que hasta ahora el sujeto clínico siempre será mujer, busca castigar a su propia persona, negándose el alimento, aunque sí podía sentir hambre.

A pesar de todos los avances y las numerosas y precisas descripciones realizadas para la época, era una labor titánica realizar diagnósticos claros. No en escasas ocasiones se determinó la dolencia de anorexia histérica en algunas pacientes y acabó concluyéndose algún tipo de trastorno psiquiátrico diferente, tal como la esquizofrenia.

A pesar de que el ideal de belleza propio del siglo XIX distaba mucho del que se instauraría en el XX, especial-

mente a partir de los años 60, la proliferación de estudios médicos al respecto indica que el número de casos aumentó, además de que la religiosidad quedó en un plano secundario tanto a la hora de su origen, como de su tratamiento o cura. Y el ejemplo más representativo es el de Elisabeth Amalie Eugenie, más conocida como Sissi Emperatriz. Como ya hemos avanzado, ahora la obsesión se traduce en no superar un peso demasiado bajo para su estatura y en mantener su cintura lo más reducida posible. La propagación del uso del corsé durante dicho siglo favoreció el alcance de esta meta.

La anorexia nerviosa responde y responderá a partir de entonces a la búsqueda de un ideal de belleza extremo. Con la extensión de dicha meta enfermiza y su incansable e imposible alcance, la delgadez se convierte, desde un punto de vista sociológico, además, en un estilo de vida y en un puente seguro hacia el éxito social y económico. Una ambición que, en el pasado, residía en características no corpóreas.

5. LA ANOREXIA NERVIOSA DESDE NUEVAS PERSPECTIVAS

A partir del siglo XX, la anorexia nerviosa será catalogada como una patología mental: específicamente, un desorden. Por ello mismo, las pacientes de anorexia nerviosa serán expuestas a tratamientos propios de la psiquiatría de la época. Técnicas que se alejan mucho de las actuales: lobotomías, extracción de tiroides, terapia electroconvulsiva, etc.

Sin embargo, la proliferación de los informes médicos al respecto no aparecerán hasta 1930. Mismo año de la propuesta de Melanie Klein de clasificación de la anorexia nerviosa desde el lugar de la esquizofrenia-paranoide.

A pesar de todo, no fue hasta sesenta años después, en 1990, cuando desde la Asociación Americana de Psiquiatría se recomendó el uso de un conocido antidepressivo.

Desde 1930 hasta 1950, desde la comunidad médica y científica se insistió en los tratamientos hormonales, pues se consideró a la anorexia nerviosa como una enfermedad endocrina, corriente liderada por el especialista en tal rama M. Simmonds: el panhipopituitarismo. De Berdt Hovell determinaría, siguiendo dicha rama, que la anorexia nerviosa se debía a cierta irritación intestinal. Sin embargo, esta corriente fracasó estrepitosamente y la comunidad científica volvió a su origen psicológico y psiquiátrico.

Hasta los años 60 del siglo pasado, no se realizaron los primeros estudios españoles sobre dicha enfermedad: como los de M. Escobar (1962), C. L. Carvajal (1965) y L. Zusman (1990), pero no fueron más que evaluaciones psicológicas a algunas enfermas y sus familiares y descripción de los métodos utilizados por algunas enfermas para evitar comer.

Hasta 1979, G. F. M. Russell no estableció la diferencia entre la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa como dos enfermedades diferentes, aunque relacionadas entre sí (ambas comparten la calificación de TCA).

Continuando con la cronología, cabe decir que la década de 1990 fue el verdadero motor del desarrollo del tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa y del

desarrollo de las investigaciones y teorías que actualmente se siguen: desde las recomendaciones de J. Castro Morales (1991) hasta las teorías de G. Mazzoti y C. Adrianzén (1996), quienes defendieron el uso de la serotonina.

Tampoco podemos olvidar que en 1999, L. Zusman diferenció la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el Binge eating y el Yo-Yo Dieting.

Actualmente, la teoría más extendida defiende cierta predisposición cognitiva de la paciente a la enfermedad y el peso de la influencia del entorno familiar. También es notable citar su insistencia en una posible relación con un TOC.

6. CONCLUSIONES

Podemos decir que la anorexia nerviosa no es una enfermedad actual, sino, más bien, el resultado de un constructo social, cultural, religioso y médico que ha respondido, a lo largo de la historia, a los conocimientos de cada época.

Sin duda, la vigencia de las actuales teorías y métodos de actuación y tratamiento es muy reciente. Los resultados obtenidos y el alto porcentaje de cura (alrededor del 60%) señalan que las líneas tomadas son buenas, pero aún cabe tomar distancia temporal y observacional para que salgan a la luz nuevos recursos y metodologías al respecto.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi más profundo agradecimiento al Dr. D. Ignacio Jaúregui Lobera y a todo su equipo, especialmente a Dña. María José Santiago Fernández y a Dña. Patricia Bolaños Ríos, por su paciencia y su ayuda a la hora de conocer, entender y profundizar en la enfermedad tratada en el presente artículo.

REFERENCIAS

- [1] M. García Arnaiz, "Género, cuerpo y comida: razones culturales en la anorexia nerviosa", *Antropología y enfermería*, M. A. Martorell, J. M. Comelles y M. Bernal, eds. Tarragona, España: Publicaciones urv, pp. 80-99, 2009.
- [2] B. Rovira y E. Chandler, "Anorexia mental o nerviosa", *Anorexia nerviosa. Curioso no comer para vivir*, B. Rovira y E. Chandler, eds. Buenos Aires, Argentina: Centro AB, pp. 21-35, 2011.
- [3] P. Cordella, "Cómo vigilar este temor que me atemoriza", *Anorexia, bulimia, obesidad. Experiencia y reflexión con pacientes y familias*. Santiago, Chile: Ediciones UC, pp. 52-72, 2010.
- [4] C. Morató, "Una extraña en la corte", *Reinas malditas*. Madrid, Comunidad Autónoma de Madrid: Plaza y Janés, 2014.
- [5] A. Moreno Álvarez, "Genealogía y género de los trastornos de la alimentación", *Lenguajes comestibles: anorexia, bulimia y su decodificación en la ficción de Margaret Atwood y Fay Weldon*. Palma, Islas Baleares: Ediciones UIB, pp. 27-52, 2009.
- [6] L. Zusman, "Anorexia nerviosa. Un estudio de casos", *Psicología*, vol. 7, no. 2, pp. 117-131, 1990.
- [7] C. A. Almenara Vargas, "Análisis histórico y crítico de la anorexia nerviosa", E.A.P. Psicología, Univ. Lima, Perú, 2006.
- [8] C. A. Almenara Vargas, "Anorexia nerviosa: una revisión del trastorno", *Revista de Neuro-Psiquiatría*, no. 66, pp. 52-62, 2003.
- [9] R. Behar Astudillo, "Espiritualidad y ascetismo en la anorexia nerviosa", *Revista chilena de Neuro-Psiquiatría*, vol. 2, no. 50, pp.

117-129, 2012.

- [10] D. Rodríguez Peláez, "La cárcel en nuestro propio cuerpo: los trastornos alimentarios y la 'histeria' como elementos de transgresión y vehículo para expresar la subjetividad femenina a lo largo de la historia y la literatura: siglos XVII, XVIII y XIX", *Trastornos de la conducta alimentaria*, vol. 6, pp. 678-695, 2007.
- [11] A. Valdovinos Armenta y B. Palacios Gutiérrez, "Más allá de un cuerpo perfecto: melancolía y anorexia", *Uaricha*, vol. 12, no. 29, pp. 145-160, Sep/Dic 2015.
- [12] S. Masip: "Santa, bruja, histérica, farsante, enferma. Representaciones de la anorexia", *Extravío*, no. 2, pp. 73-87, 2007.
- [13] J. I. Baile Ayensa y M. J. González Calderón: "Trastornos de la conducta alimentaria antes del siglo XX", *Psicología Iberoamericana*, vol. 18, no. 2, pp. 19-26, Jul/Dic 2010.
- [14] R. Behar Astudillo, "Perspectiva histórica de la anorexia nerviosa", *Psiquiatría y salud mental*, vol. 38, no. 2, pp. 93-103, 2011.
- [15] J. San Sebastián Cabasés: "Aspectos históricos en la medicina sobre los trastornos alimentarios", *Estudios de juventud*, n° 47, pp. 17-22. 1999.
- [16] L. S. López Herrero: "Anorexia: comer nada. Una perspectiva psicoanalítica", *Revista Asociación española de Neuropsiquiatría*, vol. 19, no. 72, pp. 599-608, 1999.
- [17] A. Hernández Alcántara: "Acercas de la etimología 'nervosa' en la bulimia y la anorexia: una historia de nervios", *Enseñanza e investigación psicológica*, vol. 16, no. 2, pp. 387-394, Jul/Dic 2011.
- [18] J. I. Baile Ayensa y M. J. González Calderón: "¿Anorexia nerviosa en el siglo XIX?: el caso de Catalina de Siena", *Revista mexicana de trastornos alimentarios*, vol. 3, no. 2, pp. 1-8, Jul/Dic 2012.
- [19] M. A. Reda: "Anorexia y santidad en Catalina de Siena", *Revista de psicoterapia*, vol. 7, no. 30-31, pp. 153-160, 1997.

Ana María Fernández Hernández recibió el título de graduada en Humanidades por la Universidad Pablo de Olavide en junio de 2015, institución en la que obtuvo el premio a mejor nota de acceso a dichos estudios, a mejor expediente académico de primer curso y al mérito académico. Apasionada del ser humano y de la escritura y la lectura, los TCA han sido un tema de interés reciente. Un acercamiento a la esencia del hombre, desde un punto psicológico y psiquiátrico, sin duda alternativo a su línea de estudios, que refleja la diversidad, el interés y el afán de nuevos conocimientos.



Desarrollo de aplicaciones en IOS: MVC.

José Antonio Resurrección

Resumen— En este artículo se pretende informar cómo desarrollar aplicaciones para la plataforma IOS de Apple mediante un patrón de arquitectura de software llamado Modelo-Vista-Controlador.

Palabras Claves— App.IOS, MVC.

1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos tiempos, hemos visto la evolución de los móviles en el mercado ha ido en aumento. Tanto a nivel de hardware como de software, las empresas han invertido muchos recursos en mejorar estos dispositivos hasta convertirlos en teléfonos inteligentes' o mejor dicho Smartphone. Con estos estos avances, hemos podido ver como muchos usuarios avanzados crean sus propios programas para compartirlo con el resto usuarios. Esto viene motivado por el propio interés de dichos desarrolladores de las aplicaciones, puesto que es un mercado en el cual se puede conseguir muchos beneficios si son capaces de desarrollar una aplicación que guste a los usuarios. Consta decir que el desarrollo de aplicaciones para IOS es el que mayor porcentaje de desarrolladores dispone (En comparación con Android.), conllevando un mayor número de aplicaciones subidas al AppStore(Tienda virtual del sistema IOS donde se almacenan las aplicaciones) y tras esto, una cantidad cercana de 21.726 dólares de ganancias medias [1] para dichos desarrolladores. Por tanto es una gran oportunidad de cara al futuro saber desarrollar diferentes tipos de aplicaciones tanto para beneficio personal como el disfrute del mismo. Por ello, en este artículo, trataremos la "arquitectura" de una aplicación en IOS, es decir, los cimientos que deberá tener nuestra aplicación para poder ser desarrollada, comentaremos los recursos que necesitamos para realizar el desarrollo de una aplicación y por último, como poder compartir esta aplicación al resto de usuarios de nuestra plataforma.

2. Patrón de diseño Modelo-Vista-Controlador.

Como comentábamos antes, las aplicaciones en IOS necesitan una arquitectura específica. Dicha arquitectura es el patrón de diseño Modelo-Vista-Controlador [3]. Los patrones de diseño son el esqueleto de las soluciones a problemas comunes en el desarrollo de software. Este patrón, separa los datos de una aplicación, la interfaz de usuario y la lógica de control en tres componentes o capas interconectadas [Fig 1], quedando de esta forma:

- **La capa Modelo.**
Esta capa es la responsable de la recuperación de datos convirtiéndolos en conceptos significativos para la aplicación, así como su procesamiento, validación, asociación y cualquier otra tarea relativa a la manipulación de dichos datos. Esto no tiene nada que ver con la interfaz de usuario y le dice a la aplicación como llevar a cabo las tareas.
- **La capa Controlador.**
Es la seleccionada para gestionar las peticiones de los usuarios. Es responsable de responder la información solicitada con la ayuda tanto del modelo como de la vista. Su procedimiento es el siguiente:
Espera peticiones o acciones de los clientes, comprueba su validez de acuerdo a las normas establecidas, delega la búsqueda de datos al modelo y selecciona el tipo de respuesta más adecuado según la acción del cliente. Finalmente delega el proceso a la capa Vista para mostrarlo según la interfaz gráfica.
- **La capa Vista.**
Es aquella que representa la interfaz gráfica con la cual el usuario puede interactuar mediante botones, labels, campos de textos, etc.

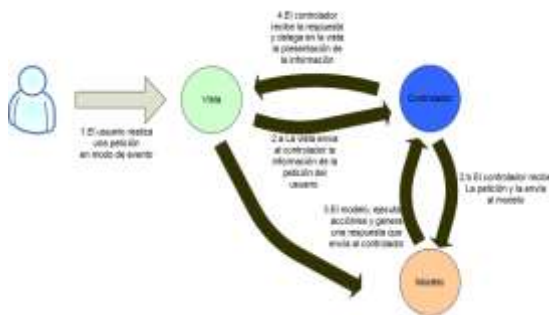


Fig1. Modelo-Vista-Controlador.

3. Desarrollo de aplicaciones con XCODE.

En el apartado anterior, comentamos cual sería la estructura que debería tomar una aplicación en IOS para que pudiera ser desarrollada, para ello, debemos obtener el entorno en el cual desarrollar dicha aplicación. Para ello, Apple liberó su entorno de desarrollo integrado llamado XCODE [4] que trabaja de manera conjunta con Interface Builder (herramienta gráfica para crear interfaces de usuario). A la hora de desarrollar una aplicación en esta plataforma, tendremos que tener en cuenta que usaremos el lenguaje de programación orientado a objetos Objective-C. También uno de los aspectos más importantes y del que no hemos hablado es la necesidad de tener un ordenador con la version Snow Leopard del sistema operativo OS X, como requisito mínimo.

Cuando estemos dispuestos a desarrollar una aplicación [5], el entorno de desarrollo XCODE, nos ofrece una amplia gama de opciones al crear un nuevo proyecto, como diferentes pantallas (Vistas) de la aplicación, la oportunidad de crear la aplicación de manera universal para poder exportarla a otros sistemas, etc.

A partir de este momento en el que hemos configurado el entorno para la aplicación [Fig 2] que tenemos en mente, solo quedaría utilizar el Interface Builder para construir el aspecto visual de nuestra aplicación y posteriormente utilizando el MVC, definir los métodos y distintas relaciones entre las distintas capas que deberá realizar nuestra aplicación para el funcionamiento de la misma.



Fig 2. Aplicación XCODE

4. Publicación de una aplicación en la AppStore.

Una vez realizada nuestra aplicación y comprobado que no tiene fallos, deberemos registrarnos[6] en el programa de desarrolladores de Apple, el cual por un módico precio de 99\$/año nos permite probar nuestras aplicaciones en dispositivos físico y subirlas a la AppStore [2]. Aunque parezca sencillo, Apple nos pide una serie de requisitos para poder subir una aplicación tal como:

- Una versión en alta resolución del icono de la aplicación.
- Capturas de pantalla representativas
- Una descripción detallada de la aplicación

- Una lista con las keywords más representativas de la app.

Una vez que cumplimos esas condiciones, comienza un proceso de revisión por parte de Apple (Con una duración de 3 a una semana).Una vez aceptada la aplicación, podremos hacer un seguimiento de sus ventas y estadísticas desde iTunes Connet, el portal habilitado pro Apple para la gestión de Aplicaciones.

5. Conclusión.

Como hemos podido comprobar el desarrollo de una aplicación para el sistema IOS no es una tarea sencilla y, por ello, deberá ser un usuario avanzado el que intente desarrollar una aplicación para esta gama de productos.

A pesar de todo ello, trae grandes beneficios para aquel que trabaje una aplicación con bastante demanda.

Uno de los pilares claves para que nuestra aplicación móvil no se pierda en el mar de aplicaciones de los markets es trabajar el ASO y optimizar las keywords para que sea visible a los usuarios. Pero también es muy importante trabajar el marketing móvil, y sobretodo el 'boca a boca' mediante redes sociales, es decir, dar a conocer la app al público, generar una marca y una estrategia orientada a obtener descargas y un retorno de la inversión que venga acompañada de beneficios.

6. Referencias

- [1] ¿Cuál es el beneficio económico de las apps?
<https://www.yeeply.com/blog/beneficio-economico-de-las-apps/>
- [2] Curso de Programación de Apps Móviles ONLINE.
<http://www.google.es/landing/activate/>
- [3] El tutorial Jobet/ Capítulo 4. El controlador y la vista /4.1. La arquitectura.MVC.
http://librosweb.es/libro/jobeeet_1_4/capitulo_4/la_arquitectura_mvc.html
- [4] Mac App Store.
<https://itunes.apple.com/es/app/xcode/id497799835?mt=12>
- [5] Introducción al desarrollo en IOS.
<http://www.nebaris.com/post/49/introduccion-al-desarrollo-para-ios>
- [6] Desarrollo iOS: Tipos de licencias de desarrollo.
<http://www.migueldiazrubio.com/2011/12/30/desarrollo-ios-tipos-de-licencias-de-desarrollo/#>



José Antonio Resurrección Galán.
Alumno de 2º de Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

Metodologías Ágiles en TFGs

Gabriel G. Valenzuela Camacho

Resumen— En este artículo vamos a introducirnos en la complejidad de las metodologías ágiles y metodologías tradicionales. Para ello el lector recibirá una visión general tanto de ambas metodologías como de las implicaciones e influencias que tienen sobre el Trabajo de Fin de Grado (TFG) en la Ingeniería. Para alcanzar el objetivo expuesto anteriormente, se realizará una comparación entre metodologías ágiles y metodologías tradicionales, incidiendo en las diferencias entre sus características y cuya finalidad será obtener la capacidad de saber aplicar que tipo de metodología utilizar para este tipo de proyectos.

Palabras Claves— Desarrollo, Metodología, Software, Proyecto, TFG.



1. INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco, y actualmente para proyectos determinados, se venían utilizando las llamadas metodologías tradicionales o pesadas. Tales metodologías hacen énfasis en el control del proceso mediante una rigurosa definición de roles, actividades y artefactos, incluyendo modelado y documentación detallada, lo que requiere de mas tiempo para su desarrollo.

Ya que actualmente el entorno de realización de proyectos software es muy cambiante, y esto sumado al afán de las empresas por reducir tiempo de desarrollo, han provocado la necesidad de metodologías ágiles. El uso de metodologías de desarrollo es esencial para garantizar el éxito de un proyecto, ya sea para una empresa o para un proyecto del tipo TFG.

Con la intención de esclarecer un poco más el objetivo de este artículo, vamos a centrarnos por un momento en la perspectiva del estudiante, dado que éste deberá utilizar una metodología para la realización del TFG. Algunas de las preguntas que surgen llegado este punto son ¿Qué metodología utilizar?, ¿Cuál es la mejor metodología?. La pregunta correcta sería, ¿Cuál es la metodología que mejor se adapta a mi proyecto?

2. METODOLOGÍA TRADICIONAL

Hay una serie de metodologías que solemos llamar Tradicionales, propuestas casi todas ellas con anterioridad a los años 90, que pretendían ayudar a los profesionales indicando pautas para realizar y documentar cada una de las tareas del desarrollo del software [1].

Estas metodologías tradicionales imponen una disciplina de trabajo sobre el proceso de desarrollo del software, con el fin de conseguir un software más eficiente. Para ello, se hace énfasis en la planificación total de todo el trabajo a realizar y una vez que está todo detallado, comienza el ciclo de desarrollo del producto software.

Se centran especialmente en el control del proceso, mediante una rigurosa definición de roles, actividades, artefactos, herramientas y notaciones para el modelado y documentación detallada.

Este tipo de metodologías son utilizadas por proyectos donde se requiere la documentación detallada, normalmente son proyectos muy grandes. También las administraciones públicas imponen su propio tipo de metodología de este tipo, como Administración Electrónica del Gobierno de España.

Un ejemplo de este tipo de metodología es la llamada Métrica, Versión 3 [2], Se utiliza para la Planificación y Desarrollo de Sistemas de Información ayuda a construir sistemas de información desarrollados interna o externamente mediante una sistemática que permite obtener una forma común de trabajo en el seno de las organizaciones, reducción de plazos y costes, aumento de la calidad y productividad en el desarrollo y mantenimiento de los sistemas, mayor satisfacción de los usuarios.

3. METODOLOGÍA ÁGIL

Alrededor del año 2001 se realizó una reunión de expertos en Snowbird (Utah), muchos de ellos creadores o impulsores de metodologías como pueden ser Robert C. Martin[3], Andrew Hunt[4], Dave Thomas[5] entre otros, con el objetivo de analizar los valores y principios que puedan permitir desarrollar proyectos software de forma rápida y respondiendo a los cambios que puedan surgir a lo largo del proyecto. De esta reunión surgió *The Agile Alliance*[6] y el concepto de metodologías ágiles.

Las metodologías tradicionales suelen ser menos adaptativas, pesadas y laboriosas. Sin embargo, es el desarrollo ágil es el que promueve iteraciones flexibles a lo largo del ciclo de vida del proyecto. La mayoría de metodologías ágiles minimizan riesgos, mediante el desarrollo en cortos lapsos de tiempo de ciertas funcionalidades. Cada una de las iteraciones incluye el ciclo de vida genérico de un proyecto, en el que al final de cada una de ellas se han de evaluar las prioridades del proyecto.

Estos métodos enfatizan las comunicaciones entre individuos en vez de la documentación. La mayoría de equipos ágiles mantienen una colaboración con sus clientes, además de enfatizar el software funcional como primera medida del progreso. Es por lo que este tipo de métodos son criticados como “indisciplinados” por la falta de documentación técnica.

Un ejemplo de este tipo de metodologías es SCRUM[4], en las cuales se realizan desarrollos incrementales, en lugar de la planificación y ejecución completa de los productos, a demás del solapamiento de las diferentes fases del desarrollo, en lugar de realizar un ciclo en cascada, como se realizaba en Métrica V3.

4. ELECCIÓN DE METODOLOGÍA PARA TFG

En esta sección se analizará qué metodología de desarrollo es más apropiada para un Trabajo Fin de Grado en el título de Ingeniería Informática atendiendo a sus características. Con tal fin se presenta la siguiente Tabla, donde se muestran las características principales que pueden tener los TFGs y la metodología que mas se ajuste a cada característica.

Característica	Metodología
Basadas en normas provenientes de estándares seguidos por el entorno.	Metodologías tradicionales.
Para un proyecto pequeño que no requiere de documentación detallada	Metodologías ágiles.
Si tenemos un proyecto grande que requiere de documentación detallada	Metodologías tradicionales.
Si vamos a tener varias iteraciones y entregas parciales.	Metodologías ágiles.
Si no tenemos una serie de requisitos cerrados.	Metodologías ágiles.
Si no tenemos unos requisitos cerrados	Metodologías ágiles.
Si tenemos claro el cometido del proyecto.	Metodologías tradicionales.
Si es un proyecto de innovación con requisitos muy cambiante.	Metodologías ágiles.
Grandes proyectos orientados a organismos públicos.	Metodologías tradicionales.

Tabla 1

5. CONCLUSIONES

Para concluir éste artículo, podemos decir que no existe una metodología universal que pueda hacer frente con éxito a cualquier proyecto de desarrollo software. Debemos saber adaptar las metodologías al contexto del proyecto.

Las metodologías tradicionales exigen un esfuerzo considerable para ser adaptadas, sobre todo en proyectos pequeños y con requisitos muy cambiantes, pero son ideales para grandes proyectos, tales como los orientados a organismos públicos, cuya envergadura suele ser muy considerable. Por el contrario, podemos destacar respecto a las metodologías ágiles, que estas ofrecen una solución casi a medida para una gran cantidad de proyectos, si bien nos referimos más concretamente a aquellos que tienen una naturaleza cambiante o de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Francisco Gómez-Vela por proporcionar parte de la información relativa a este artículo.

REFERENCIAS

- [1] Desarrollo Software, <http://tecnologiaedu.us.es/nweb/htm/pdf/30.pdf>
- [2] Administración Electrónica del Gobierno de España, http://administracionelectronica.gob.es/pae_Home/pae_Documentacion/pae_Metodolog/pae_Metrica_v3.html
- [3] Robert C. Martin : http://www.objectmentor.com/omTeam/martin_r.html
- [4] Andrew Hunt: <http://andy.pragprog.com/>
- [5] Dave Thomas: <http://pragdave.me/>
- [6] The Agile Alliance, <http://www.agilealliance.org/>
- [7] SCRUM, <https://www.scrum.org/>



Gabriel G. Valenzuela Camacho estudiante de cuarto curso de Grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información.

Patrón Modelo-Vista-Presentador (MVP)

Diego Sánchez Diéguez

Resumen—Este artículo es una introducción a MVP, explicaremos de manera general el uso de MVP en Android y las principales diferencias con el patrón MVC, y como organizar la capa presentación a la hora de implementarlo en una aplicación Android.

Palabras Claves— MVP, MVC, Patrón, Vista, Modelo, Controlador, Presentador, Capas, Android .

1. INTRODUCCIÓN

El Model View Presenter (MVP) es una arquitectura que apareció por primera vez en IBM durante la década de los 1990.

Para poder poder abordar todo lo relacionado con MVP debemos empezar por definir algunos conceptos básicos. Lo primero a definir es: la arquitectura del software, es definido como el diseño de más alto nivel de la estructura de un sistema, esta arquitectura utiliza un modelo dividido en capas, dicho modelo organiza la estructura lógica de gran escala de un sistema en capas separadas con responsabilidades distintas y relacionadas, las capas más bajas son servicios generales y las capas más altas son más específicas de la aplicación.

El MVC (Model View Controller), es un patrón arquitectónico en 3 capas que separa los datos y la lógica de negocio de una aplicación de la interfaz de usuario y el módulo encargado de gestionar los eventos y las comunicaciones, estos componentes son capa modelo, capa vista y capa controlador. Pues derivado de este patrón arquitectónico surge el MVP (Model View Presenter) que de hace un tiempo está ganando importancia en el desarrollo de aplicaciones de Android [1].

2. DEFINICIÓN MVP

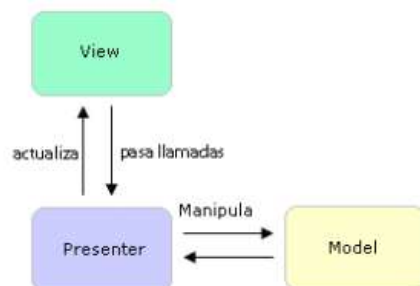
MVP es un patrón de diseño que surge para ayudar a realizar pruebas automáticas de la interfaz gráfica, para ello la idea es codificar la interfaz de usuario lo más simple posible, teniendo el menor código posible, de forma que no merezca la pena probarla. En su lugar, toda la lógica de la interfaz de usuario, se hace en una clase separada (que se conoce como Presentador), que no dependa en absoluto de los componentes de la interfaz gráfica y que, por tanto, es más fácil de realizar pruebas.

Idealmente el patrón MVP permitiría conseguir que una misma lógica pudiera tener vistas totalmente diferentes e

intercambiables [3].

Básicamente este patrón consiste en 3 componentes:

- La vista. Compuesta de las ventanas y controles que forman la interfaz de usuario de la aplicación.
- El modelo. Que es donde se lleva a cabo toda la lógica de negocio.
- El presentador. Es una capa intermediaria entre la Vista (la interfaz gráfica de usuario) y el modelo de datos. Recupera los datos del modelo y se los devuelve a la vista formateados. Pero a diferencia del MVC típico, también decide qué ocurre cuando se interactúa con la vista [2].



3. DIFERENCIA ENTRE MVC Y MVP

Elementos comunes que tienen entre MVC y MVP es la capa de Modelo y la capa Vista que hemos descrito con anterioridad.

Elementos diferentes que tienen entre MVC y MVP es el Controlador que determina con cual vista es mostrado, hay múltiples vista por controlador, las acciones de los disparadores de la vista el controlador las recibe y este modifica el modelo o elige otra vista y otro es el Presentador que posee dos maneras de comunicación con la vista, la primera es que la vista se comunica con el presentador directamente con llamadas a funciones de una instancia del presentador y la segunda se comunica con la vista se comunica con las interfaces de la vista .

La idea básica era modificar el MVC lo suficiente, de forma que, la vista adquiriese cierta funcionalidad del controlador, es por esto que se añade una nueva clase: el presentador. Este presentador puede acceder a la vista y al modelo sin que haya ningún tipo de dependencia entre ellos y la relación entre la vista y modelo todavía puede existir si es necesario. Al final, la vista muestra los datos y el presentador actualiza el modelo y la vista directamente [4].

4. UTILIDADES DE MVP EN ANDROID

En Android existe un problema derivado del hecho de que las actividades están íntimamente acopladas tanto con la interfaz como con las mecánicas de acceso a datos.

Para que una aplicación sea fácilmente extensible y mantenible, necesita tener bien separadas sus capas. ¿Qué hacemos si mañana en vez de tirar de base de datos necesitamos hacerlo de un servicio en la red? Tendríamos que rehacer toda la vista.

El MVP independiza la vista de tal forma que no conoce al modelo. Nos divide la aplicación en, al menos, tres capas distintas, pudiendo además testear cada una de ellas de forma independiente [5].

Ventajas:

-Si tengo un Presenter donde está la lógica de dominio, esta lógica la puedo reutilizar con cualquier tecnología. Es cierto que no es fácil pero se ahorra mucho tiempo.

-Al separar el módulo del proyecto de Android, me obliga a la encapsulación y orientación a dominio, con interfaces bien definidas

-Separando no solo consigo compilar más rápido para mejorar el feedback y no ligarme a la máquina virtual

de Android sino que también puedo reutilizar el módulo más fácilmente, no solo en Android

-Esto evita al máximo la duplicidad y además libera a la vista de todo el código acoplado que no es necesario.

-Es altamente testeable, con lo que voy a incrementar la escalabilidad funcional.

Una herramienta de creación de aplicaciones basadas en MVP en Android es Mosby dividido en submódulos para que pueda elegir que componentes necesita [6].

Githud: <https://github.com/sockeqwe/mosby>

5. CONCLUSIONES

Independizar la interfaz de la lógica en Android no es tarea sencilla, pero con el patrón Model-View-Presenter se hace un poco más fácil, para evitar que nuestras actividades acaben siendo clases muy acopladas de cientos o incluso miles de líneas. En aplicaciones grandes se vuelve imprescindible organizar bien nuestro código si queremos que su mantenimiento y ampliación no se vuelva imposible.

AGRADECIMIENTOS:

El autor desea agradecer a: Antonio Manuel Fernández Gómez por su colaboración e interés en este artículo.

REFERENCIAS

- [1] <http://en.wikipedia.org/wiki/Model-view-presenter> (Enlace web)
- [2] <http://www.imaginet.com/blog/patron-mvp.html> (Enlace web)
- [3] <http://blogs.msdn.com/b/erwinvandervalk/archive/2009/08/14/the-difference-between-model-view-viewmodel-and-other-separated-presentation-patterns.aspx> (Enlace web)
- [4] <https://ingsoftwarei2014.wordpress.com/category/comparacion-de-los-patrones-de-arquitectura-mvc-mv-vm-mvp/>
- [5] <http://www.juanjo.me/modelo-vista-presentador-mvp-en-android/>
- [6] <http://hannesdorfmann.com/android/mosby/>

Diego Sánchez Diéguez cursando Ingeniería Informática en Sistema de Información por la Universidad Pablo de Olavide desde 2012, Técnico de Desarrollo de aplicaciones informáticas en 2012 y Técnico de explotaciones informáticas en 2009



Patrones de Diseño OO, de comportamiento y estructurales

Julieta Ileana Lauricella Bueno

Resumen—Un patrón de diseño software es una solución a un problema de la misma índole. El patrón de diseño, para considerarse como tal, debe haber comprobado su **efectividad** resolviendo problemas similares en ocasiones anteriores, y debe ser **reutilizable**, es decir, aplicable a diferentes problemas de diseño en diversas circunstancias. En este artículo se va a concretar un estudio íntegro sobre algunos de los patrones referentes al comportamiento y a la estructura del software, así como una introducción a nuevos conceptos que presumen un buen y adecuado diseño.

Palabras Claves— Diseño orientado a objetos, Diseño software, Patrón de diseño, Patrones de comportamiento, Patrones estructurales.



1. INTRODUCCIÓN

Dentro del estudio de los patrones de diseño software, se establece una clasificación de tres tipos:

1. Patrones de comportamiento: ofrecen soluciones respecto a la interacción y responsabilidades entre clases y objetos, así como los algoritmos que encapsulan.
2. Patrones estructurales: solucionan problemas de composición (agregación) de clases y objetos.
3. Patrones de creación: solucionan problemas de creación de instancias. Además, ayudan a encapsular y abstraer dicha creación.

El objetivo de este artículo es adentrarse en los dos primeros tipos, concretamente en los patrones Chain of Responsibility y Command, dentro de los patrones de comportamiento; y Adapter y Decorator englobados en los patrones estructurales.

2. MOTIVACIÓN, APLICABILIDAD Y ESTRUCTURA

2.1. Chain of Responsibility y Command

Chain of Responsibility (Cadena de responsabilidad) [1] permite establecer la línea que deben llevar los mensajes para que los objetos realicen la tarea indicada.

Admite la existencia de una cadena de objetos receptores, a través de los cuales se pasa una petición formulada por un objeto emisor; la idea es que cualquiera de ellos puede responder a la petición en función de un criterio establecido, es decir, se encadenan los objetos receptores y se pasa la petición a través de esta cadena hasta que es procesada por algún objeto.

La motivación de este patrón es crear un sistema que pueda servir a diversas solicitudes de manera jerárquica. En otras palabras, si un objeto que es parte de un sistema no sabe como responder a una solicitud, la transfiere a lo largo del árbol de objetos, y cada uno de ellos, puede to-

mar la responsabilidad y atenderla.

Este patrón se aplica: cuando las peticiones emitidas por un objeto deben ser atendidas por distintos objetos receptores, cuando a priori no se sabe qué objeto es el encargado de resolver la petición, y además es manejada por varios de ellos; y por último, cuando este conjunto de objetos debe especificarse dinámicamente. En la Fig. 1 se presenta el Diagrama de Clases UML para la ayuda a una mejor comprensión de este patrón y su funcionamiento [1].

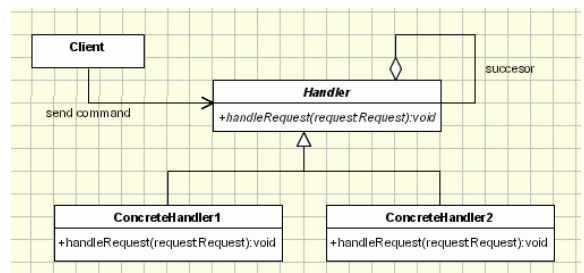


Fig. 1 D.C. UML- Patrón Chain of Responsibility [1]

Respecto al patrón Command (Órden) [2], permite realizar una operación sobre un objeto sin conocer realmente las instrucciones de ésta ni el receptor real. Esto se consigue encapsulando la petición como si fuera un objeto, con lo que además se facilita la parametrización de los métodos.

Este patrón se aplica: cuando se deba propiciar la separación de “petición” y “ejecución”, cuando se deba tener la posibilidad de deshacer las operaciones realizadas, se necesite uniformidad al invocar las acciones, y se busque desarrollar sistemas utilizando órdenes de alto nivel que se construyen con operaciones sencillas (primitivas), entre otras.

2.2. Adapter y Decorator

Adapter (Adaptador) [3] se utiliza para transformar una interfaz en otra, de tal modo que una clase que no pudiera utilizar la primera, haga uso de ella a través de la se-

gunda.

Este patrón se aplica: cuando se desea utilizar una clase existente, y su interfaz no se iguala con la necesitada; y cuando se desea crear una clase reusable que coopere con clases no relacionadas, es decir, las clases no han de tener interfaces compatibles necesariamente.

El patrón Decorator (Decorador) [4] responde a la necesidad de añadir funcionalidad de forma dinámica a un objeto. Esto sortea el hecho de tener que crear sucesivas clases que hereden de una primera incorporando la nueva funcionalidad, sino que promueve la creación de otras que la implementan y se asocian a ella.

La aplicabilidad de este patrón resulta útil cuando hay una necesidad de extender la funcionalidad de una clase, pero no hay razones para hacerlo a través de la herencia. En la Fig. 2 se puede observar un ejemplo concreto. Como problema se plantea el manejo de una herramienta para crear interfaces gráficas, que admite la agregación de funcionalidades como bordes o barras de desplazamiento. Es necesario crear una solución flexible, que permita controlar cuándo y cómo decorar el ComponenteVisual con una propiedad determinada. Una solución eficaz, sería encapsular dentro del objeto Decorador las nuevas funcionalidades. Es decir, Decorador se encargará de redirigir las peticiones al ComponenteVisual, y además podrá realizar acciones adicionales antes y después. Asimismo, las subclases decoradoras (DecoradorDesplazamiento y DecoradorBorde) refinan los métodos del componente, añadiendo responsabilidades [5].

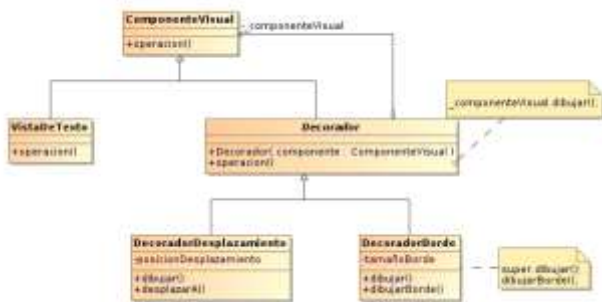


Fig. 2 D.C. UML- Patrón Decorador aplicado a ejemplo concreto [5]

3. CAUSAS, CONSECUENCIAS Y RELACIONES CON OTROS

3.1. Causas de aplicación

Los patrones definidos hasta el momento, y en general cualquiera de los existentes, se encargan de integrar los principios de diseño establecidos, conformando la estrategia global del desarrollo ágil de software y programación adaptativa.

Un principio de diseño es una técnica básica que se puede aplicar para diseñar y/o implementar, y conseguir un código más flexible, extensible y mantenible.

SOLID es un acrónimo introducido a principios de la década del 2000 que representa cinco principios básicos de

la programación y el diseño orientado a objetos:

- Single responsibility (única responsabilidad) [6]: destinar cada clase a una finalidad sencilla y concreta. Un objeto debe tener una única responsabilidad.

- Open/closed (abierto/cerrado) [7]: las entidades software deben estar abiertas para su extensión y cerradas a la modificación.

- Liskov substitution (sustitución de Liskov) [8]: los objetos constituidos deberían ser reemplazables por instancias de sus subtipos sin alterar el correcto funcionamiento del programa.

- Interface segregation (segregación de interfaz) [9]: varias interfaces cliente específicas son mejores que una única interfaz de propósito general.

- Dependency inversión (inversión de dependencia) [10]: se debe depender de las abstracciones y no de lo concreto. El uso de patrones de diseño [11] pretende cubrir estos principios. Cuando éstos se satisfacen en conjunto es más probable que se cree un sistema de fácil mantenimiento y ampliable en el tiempo.

3.2. Consecuencias específicas de aplicación

Chain of Responsibility ofrece fundamentalmente dos ventajas principales. Por un lado, reduce el acoplamiento, ni un emisor ni un receptor se conocen explícitamente entre ellos, al igual que un objeto de la cadena no necesita conocer la estructura de ésta. Por lo tanto, simplifica las interconexiones entre objetos: se desecha la idea de que los objetos mantengan referencias a todos los posibles receptores; se pretende que sólo exista una única a su sucesor.

Por otro lado, agrega flexibilidad para asignar responsabilidades a objetos. Se pueden añadir o modificar responsabilidades entre objetos para tratar una petición, alterando la cadena en tiempo de ejecución. Esto podría combinarse con la herencia para especializar los manejadores de forma estática.

En cuanto a las desventajas de este patrón, no garantiza la recepción. Ya que las peticiones no tienen un receptor explícito, no hay garantías de que sean manejadas; la petición puede llegar al final de la cadena sin haber sido procesada.

Command centra sus consecuencias en independizar la parte de la aplicación que invoca las órdenes de la implementación de las mismas.

Se facilita la ampliación del conjunto de órdenes, que al tratarse como objetos, es posible realizar una herencia de las mismas.

Las consecuencias del patrón de diseño Adapter, podrían clasificarse según si se adapta un objeto, o si se adapta una clase. En el primer caso, aporta flexibilidad para que un solo adaptador trabaje con muchas clases a adaptar (en concreto, con toda una jerarquía), añadiendo además extensibilidad, puesto que se pueden añadir funcionalidades a todas las clases adaptadas a la vez.

Si bien estas características suponen una ventaja, redefinir el comportamiento de la clase adaptada, resulta dificultoso, implicando una desventaja.

En el segundo caso, existen como ventajas, la simplicidad, y la facilidad para redefinir el comportamiento de la clase

adaptada; y por contrapartida, rigidez, puesto que un único adaptador no puede ocuparse con una clase y sus hijos a la vez.

Decorator se presenta más flexible que la herencia, incluso consiguiendo evitarla, añadiendo y/o eliminando responsabilidades en tiempo de ejecución. Además evade la aparición de clases con muchas responsabilidades en las clases superiores de la jerarquía, y en caso de necesitarlo se permite ir incorporándolas de manera incremental. Sin embargo, pueden surgir problemas con la identidad de los objetos, siendo difícil de comprender y depurar.

3.3. Patrones relacionados

Chain of Responsibility puede ir vinculado al patrón de diseño Composite [12]. En éste, los padres de los componentes pueden actuar como sucesores.

Command se relaciona con los patrones: Factory, ofreciendo una forma alternativa de llamar a las órdenes; Interpreter, ya que se podría implementar un pequeño intérprete mediante clases Command; Memento, para mantener el estado que requiere el comando para deshacer su efecto; y otros, como Template Method, Prototype y también Composite.

El patrón de diseño Adapter se asocia con los siguientes: Bridge, que aunque son parecidos, tienen objetivos diferentes, ya que éste está ideado para separar una interfaz de su implementación, mientras que Adapter cambia la interfaz de un objeto existente. Facade, resulta una alternativa cuando se necesita llamar a varios objetos. Proxy, marcando la diferencia en ofrecer la misma interfaz que la clase a la que se llama.

Por último Decorator, cambia las responsabilidades de los objetos y no la interfaz, mientras que Adapter, su patrón asociado, sí cambia la interfaz vinculada, como se mencionaba anteriormente.

4. CONCLUSIONES

Los patrones de diseño estudiados, en conjunto con muchos otros, aportan beneficios tan relevantes como un desarrollo SOLID, control de cohesión y acoplamiento, reutilización de código, propiciándolo a la estandarización y haciéndolo más comprensible para otros programadores.

Si la aplicación de patrones a un diseño software es algo que aporta valor para nuestro proyecto, en confrontación ha de llevarse a cabo de forma sensata, pues la utilización de los mismos de manera indiscriminada y sin un criterio minucioso puede provocar la definición de un diseño ineficiente, falto de coherencia y sobrecargado, asumiendo una condición negativa.

Como valoración particular, la complejidad que determina el uso de patrones se encuentra en saber reconocer en qué contextos aplicar cada uno de ellos, ya que se debe resolver el problema planteado de forma concreta. Al iniciar el estudio de cada uno de ellos, cabe preguntarse como primera medida: "¿Para qué sirve? ¿Puede ayudarme a resolver este problema?", no dando aforo a divagaciones.

Como en diversos aspectos de la vida misma, y fundamentalmente en la toma de decisiones, también para la resolución de proyectos software, la clave es la experiencia, el equilibrio, el ingenio y el criterio.

REFERENCIAS

- [1] Object Oriented Design. "Chain of Responsibility". URL: <http://www.oodesign.com/chain-of-responsibility-pattern.html>
- [2] Object Oriented Design. "Comand". URL: <http://www.oodesign.com/command-pattern.html>
- [3] Design Patterns with UML. "Adapter". URL: <http://design-patterns-with-uml.blogspot.com.ar/2013/02/adapter-pattern.html>
- [4] "Head First Design Patterns" - O'Reilly. Páginas 81- 107.
- [5] Wikipedia. "Decorator (Patrón de diseño)". URL: <https://es.wikipedia.org/>
- [6] Object Mentor. "Single responsibility". URL: <http://www.objectmentor.com/resources/articles/srp.pdf>
- [7] Object Mentor. "Open/ closed". URL: <http://www.objectmentor.com/resources/articles/ocp.pdf>
- [8] Object Mentor. "Liskov substitution". URL: <http://www.objectmentor.com/resources/articles/lsp.pdf>
- [9] Object Mentor. "Interface segregation". URL: <http://www.objectmentor.com/resources/articles/isp.pdf>
- [10] Object Mentor. "Dependency inversion". URL: <http://www.objectmentor.com/resources/articles/dip.pdf>
- [11] James W. Cooper, "The Design Patterns Java Companion". Editorial Addison- Wesley, 1998.
- [12] Erich Gamma, Richard Helm, Ralph Johnson, John Vlissides, "Design patterns. Elements of Reusable Object-Oriented Software". Editorial Addison- Wesley (GoF- Gang of Four). Páginas 120- 128.



Julieta Ileana Lauricella Bueno nacida en Buenos Aires (Argentina), con veinte años de residencia en la ciudad de Sevilla (España). Desde 2001 hasta la actualidad, entre otras experiencias profesionales, fue formadora en Informática de usuario y Paquetes ofimáticos a nivel avanzado. Desde 2008 titulada como Técnico de Sistemas microinformáticos y Administrador de Servidores y Páginas web. Actualmente estudiante de 4º curso del Grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide.

Fármacos en las aguas

Raquel M^a Roldán Martínez

Resumen — El impacto de la polución química se ha orientado principalmente a los contaminantes convencionales y de mayor repercusión social. Sin embargo, existe un grupo muy amplio de productos químicos, cuyos beneficios son muy valiosos para el ser humano, como son los productos farmacéuticos y los componentes activos de los productos de cuidado personal (PPCPs, *pharmaceutical and personal care products*), cuyas propiedades como polucionantes sobre el medio ambiente son olvidadas. Por primera vez, en la propuesta de la Directiva de enero de 2012 se ha planteado la inclusión de principios activos farmacológicos para la vigilancia en las aguas superficiales de la UE.

Palabras Claves— Agua, Contaminación, Directiva, Fármacos, Medioambiente.

1. INTRODUCCIÓN

El agua, sustancia cuya molécula está formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, es el compuesto químico más importante para la existencia de la vida en nuestro planeta.

Más del 70% de la superficie terrestre está ocupada por la hidrosfera, siendo el principal medio biológico en el que se desarrolla la vida, denominándose disolvente universal. Al mismo tiempo, aloja una gran diversidad de ecosistemas, dependiendo de su capacidad para sustentar especies biológicas y los procesos bioquímicos asociados.

Se estima que el volumen de agua en el mundo es, aproximadamente de 1.385 millones kilómetros cúbicos; de ella, el 97.3% es agua salada que se encuentra en mares y océanos, el 2.7% restante es agua dulce, y de esta, el 2.04% está almacenada en forma de hielo en los casquetes polares y en los glaciares. Una cantidad superior al 0.7% del agua total que existe en la Tierra perteneciente al agua superficial y subterránea, es aprovechada directamente por el hombre [1].

El agua dulce es un bien escaso susceptible a contaminación y se degrada con facilidad, ya sea por causas naturales, o debido a actividades antropogénicas. Posee gran capacidad de disolver y transportar una elevada variedad de sustancias.

El agua se mueve de unos reservorios naturales a otros, mediante un proceso cíclico natural, conocido como el Ciclo Hidrológico o Ciclo del agua. En su desplazamiento por los distintos ecosistemas, el agua va adquiriendo una determinada composición química enriqueciéndose en compuestos volátiles, materia orgánica, materia inorgánica y microorganismos, resultando algunas de estas especies químicas necesarias para los seres vivos y otras, en cambio, incluso pueden ser tóxicas.

En las últimas décadas, el impacto de la polución química se ha focalizado casi exclusivamente en los contaminantes convencionales y "prioritarios". Sin embargo, un grupo muy amplio de productos químicos, el cual incluye a los productos farmacéuticos y los componentes activos de los productos de cuidado personal, están en vigilancia

en las aguas superficiales de la UE.

2. CONTAMINACIÓN DE LAS AGUAS

De acuerdo con la Carta Europea del Agua del Consejo de Europa (1968) "la contaminación consiste en una modificación, generalmente provocada por el hombre, de la calidad del agua, haciéndola impropia o peligrosa para el consumo humano, la industria, la agricultura, la pesca y las actividades recreativas, así como para los animales domésticos y la vida natural".

Los contaminantes que se encuentran en el agua pueden clasificarse de muy diversas formas atendiendo a su:

- Origen: Antrópica (agrícola-ganadera, industrial, uso urbano, farmacológico) o natural (seres vivos, actividad atmosférica).

- Naturaleza: Físicos, químicos, orgánicos, biológicos, metales pesados.

- Efectos sobre los seres vivos y medioambiente: Efectos tóxicos o bioacumulativos, efectos ecológicos y efectos tóxico-ecológico.

La seguridad de las aguas en los países industrializados ha empezado a cuestionarse debido al aumento de la contaminación. La tendencia en Europa tras la promulgación de la Ley 16/2002, de prevención y control integrado de la contaminación, es reducir el vertido de algunos contaminantes específicos y emplear sistemas avanzados de tratamiento de aguas residuales *in situ*, por la cual se fijan valores límites de emisión a las aguas de sustancias que desfavorecen las propiedades características de estas.

3. CONTAMINANTES EMERGENTES

Se está generando una serie de nuevos contaminantes emergentes, conocidos como *Pharmaceuticals and Personal Care Products* (PPCPs), sobre los que no existe una regulación legal que determine las concentraciones máximas admisibles en el medioambiente, de los que se desconocen los efectos a medio o largo plazo [2].

Estos compuestos incluyen un gran número de compuestos químicos como: cosméticos, productos de uso doméstico y productos farmacéuticos utilizados en el tratamiento de seres vivos y animales, que son liberados al agua por la actividad humana de higiene personal, resi-

duos de la industria farmacéutica, residuos hospitalarios, etc.

3.1. Fármacos

La clasificación de los productos farmacéuticos puede ser de varias maneras, atendiendo a su estructura química, su tipo de acción o su espectro de actividad.

Entre las sustancias farmacológicamente activas que se detectan en las aguas, pueden considerarse como más representativos los siguientes grupos terapéuticos:

- Antiinflamatorios y analgésicos: diclofenaco, paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno.
- Antibióticos: tetraciclinas, penicilinas, fluoroquinolonas, derivados imidazólicos y sulfonamidas.
- β -bloqueantes: propanolol, metoprolol y atenolol.
- Antidepresivos: benzodiacepinas.
- Antiepilépticos: carbamazepina.
- Antilipemiantes: fibratos.
- Antiulcerosos y antihistamínicos: ranitidina y famotidina.
- Otras sustancias: cocaína, barbitúricos, metadona, anfetaminas opiáceas, heroína y otros narcóticos.

3.2. Origen de los fármacos

Debido a la presencia de productos farmacéuticos en las aguas, se han desarrollado varias áreas de estudio para intentar identificar estos activos farmacológicamente resistentes a la degradación que producen efectos adversos en los organismos [2, 3].

Las características de los fármacos difieren de las características de otros contaminantes químicos, algunas de estas son:

- Moléculas de gran tamaño y complejas de diferentes estructuras.
- Moléculas polares con más de un grupo ionizable. Moderadamente solubles en agua.
- Persistencia elevada en el medioambiente.
- Pueden producirse reacciones metabólicas, siendo la estructura química activa de la molécula modificada.

Tras su administración, los fármacos pueden no sufrir transformaciones o pueden ser metabolizados mediante reacciones químicas que tienen lugar en dos fases [2, 4, 5]:

- Fase I: tienen lugar reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis.
- Fase II: se forman conjugados de aminoácidos, sulfatos.

De forma inevitable, estos son excretados en formas más activas a través de las heces o la orina después de su consumo por el hombre o por los animales.

La incorporación de los fármacos al medioambiente puede ser evitada gracias a la recogida en puntos determinados, como son farmacias y hospitales.

Los compuestos farmacéuticos llegan a las estaciones de tratamientos de aguas y a los sistemas acuáticos a través de su liberación en los sistemas de alcantarillados. Esto mismo ocurre con los productos empleados en medicina animal, los cuales son excretados también directa-

mente en los suelos o en las aguas superficiales, por lo que es complicado el control de la liberación de los fármacos.

En la agricultura, los cultivos son tratados con fertilizantes y estiércol, entrando directamente en el medioambiente.

En la siguiente figura podemos observar las distintas formas por las que los fármacos y PPCPs son liberados a las aguas [6].

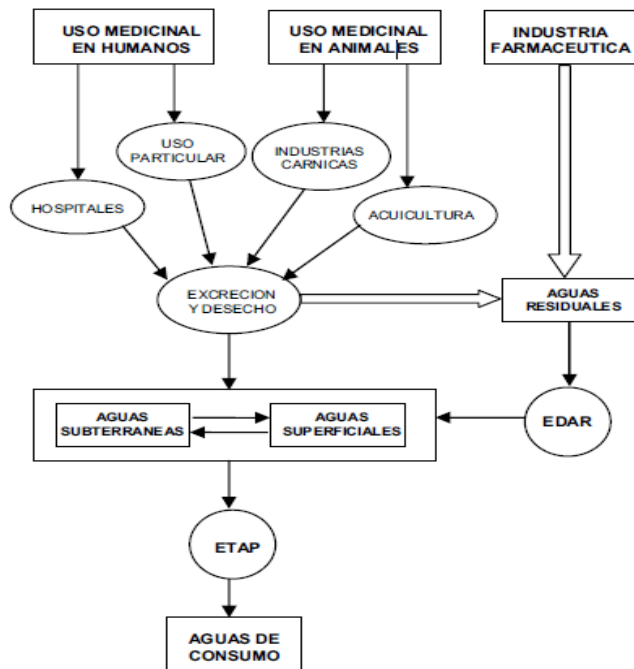


Fig. 1. Origen fármacos en las aguas.

4. DETECCIÓN DE LOS COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

Los sistemas de tratamiento convencionales de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDARs), basados principalmente en el uso de microorganismos son inadecuados para la eliminación completa de la presencia de compuestos farmacéuticos en las aguas debido a su elevado peso molecular y compleja estructura [7].

El tratamiento convencional de desinfección de agua potable más usado es el cloro, el cual reacciona con distintos grupos funcionales de los productos farmacéuticos dando lugar a subproductos clorados cuya eliminación es más compleja, no obteniéndose una calidad aceptable del agua.

El dióxido de cloro también es una alternativa debido a su alto poder oxidante, aunque reacciona más lentamente que el ozono. Tanto el dióxido de carbono como el ozono no permiten la degradación de todos los compuestos farmacéuticos.

En materia de aguas, en enero de 2012 se publicó una propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas, por la cual se incluyen 15 nuevas sustancias, 3 de las cuales son de relevancia farmacéutica (la hormona natural 17- β -estradiol y la hormona sin-

tética 17- α -etinilestradiol, ambas con propiedades de interferencia endocrina, y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco) que se suma a las 33 previamente identificadas como prioritarias por la Directiva Marco del Agua 2000/60/CE [8]. Estas listas son revisadas cada cuatro años.

Mediante esta propuesta de Directiva se establecen valores límite de concentración de sustancias que no deben superarse en las aguas superficiales.

Los muestreos de aguas persiguen la aplicación de leyes para obtener mayor higiene pública, prevención y minimización de la contaminación y un adecuado control en las estaciones de tratamiento.

5. CONCLUSIONES

Debido al avance de la sociedad y el mayor empleo de productos farmacéuticos de estructura más compleja, las aguas se contaminan de forma inevitable, ya sea por la introducción de estos por el sistema de alcantarillado o por las aguas subterráneas.

Como consecuencia de esta contaminación se están reforzando las medidas legales.

Actualmente existen diversos sistemas en fase de estudio para eliminar fármacos de las aguas, llegando algunos países a desarrollar nuevas tecnologías en las depuradoras que permiten obtener mejores rendimientos de calidad de las aguas.

REFERENCIAS

- [1] C. Orozo Barrenetxea, A. Pérez Serrano, M. N. González Delgado, F.J. Rodríguez Vida, J. M. Alfayate Blanco, "Contaminación Ambiental. Una Visión Desde La Química," Thomson, Madrid. 2002.
- [2] C. G. Daughton, T. A. Ternes, "Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change," *Environmental Health Perspectives*, 107, 1999.
- [3] D. Calamari, "Assessment of Persistent and Bioaccumulative Chemicals in the Aquatic Environmental," *Toxicology*. 181, 183. 2002.
- [4] V. L. Cunningham, M. Buzby, T. Hutchinson, F. Mastrocco, N. Parke, N. Roden, "Effects of Human Pharmaceuticals on Aquatic Life: Next Steps," *Environmental Science and Technology*, 40, 3456. 2006.
- [5] O. A. H. Jones, N. Voulvoulis, J. N. Lester "Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes," *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35, 401. 2005.
- [6] T. Ternes, "Pharmaceuticals and Metabolites as Contaminants of the Aquatic Environment," *ACS Division of Environmental Chemistry*, 40, 98. 2000.
- [7] G. R. Boyd, H. Reemtsma, D. A. Grimm, S. Mitra, "Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Surface and Treated Waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada," *The Science of the Total Environment*. 311, 135. 2003.
- [8] Directiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de agosto de 2013 por la que se modifican las Directivas 2000/60/CE y 2008/105/CE en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas

Raquel M^a Roldán Martínez graduada en Química por la Universidad de Sevilla. Actualmente cursa el Máster de Biotecnología ambiental, industrial y alimentaria en la Universidad Pablo de Olavide.

Los ojos de papá y los anticuerpos de mamá

Ana Isabel Rodríguez Rodríguez

Resumen—Cuando nacemos nos enfrentamos a un mundo de microorganismos y patógenos con los que nuestro sistema inmune debe mediar, pero no lo hace solo: cuenta con el soporte materno. Se ha demostrado que la madre transfiere inmunoglobulinas al bebé durante la gestación y la lactancia, pero ¿hasta dónde llega esta transferencia? ¿qué implicaciones tiene en la transmisión de enfermedades y en sus posibles curas?

Palabras Claves— Inmunidad, gestación, lactancia, FcRn, ASCs, MTCT, IgG, IgA, VIH.

1. UNA VALIOSA AYUDA, INCLUSO ANTES DE NACER

Tras una estancia de alrededor de nueve meses en un ambiente estéril, como es el útero de la madre, un mamífero recién nacido llega a un medio totalmente diferente y potencialmente peligroso, al estar plagado de microorganismos y agentes patógenos. Los mamíferos pueden establecer respuestas inmunitarias desde el momento de su nacimiento. Sin embargo, cualquier respuesta inmunitaria en un animal neonato debería de ser de tipo primario, con un largo periodo de retraso y concentraciones bajas de anticuerpos. Así pues, esta exposición repentina y simultánea a gran cantidad de nuevos antígenos nuevos podría resultar demasiado agresivo para este nivel de defensa. Teniendo en cuenta este hecho, cualquier infección podría tener consecuencias nefastas para el recién nacido, aunque pudiera no ser de importancia para un organismo adulto. Pero afortunadamente esto no ocurre así.

El sistema inmune de un mamífero se desarrolla a lo largo de su vida fetal y es cualitativamente suficiente en el momento del nacimiento. Si bien es cierto que algunas sustancias, como las citoquinas, se producen a niveles inicialmente muy bajos y que algunos tipos celulares, incluyendo linfocitos, fagocitos y células dendríticas, no están presentes en un número suficientemente alto como para ser funcionalmente suficientes [1]. De hecho, se ha acuñado el término “inmunodeficiencia por inmadurez del sistema inmune” para denominar este fenómeno natural, que tiene lugar en todos los mamíferos [2].

Como se ha mencionado anteriormente, hasta el momento de la rotura del saco amniótico, el feto es estéril. Los neonatos “heredan” el microbioma de su madre a través de diversas vías. Durante el nacimiento, el bebé entra en contacto con el canal del parto, que contiene esencialmente Lactobacilli, también presentes en la leche, lo cual ayuda a establecer las poblaciones microbianas iniciales junto al contacto físico durante el cuidado materno [3]. Esta colonización y asentamiento de la flora microbiana supone el comienzo de una expansión exponencial de la población de linfocitos que, sin embargo,

lleva bastante tiempo. El recién nacido es capaz de sintetizar pequeñas cantidades de inmunoglobulina M en respuesta a ciertos antígenos, pero la síntesis de los tipos A y G está muy limitada. Por tanto, parece claro que el neonato necesita un refuerzo inmune inmediato que le ayude a superar esa etapa de desprotección. La ayuda procede, como cabe esperar, de la madre, no solo durante la gestación si no también durante la lactancia [4].

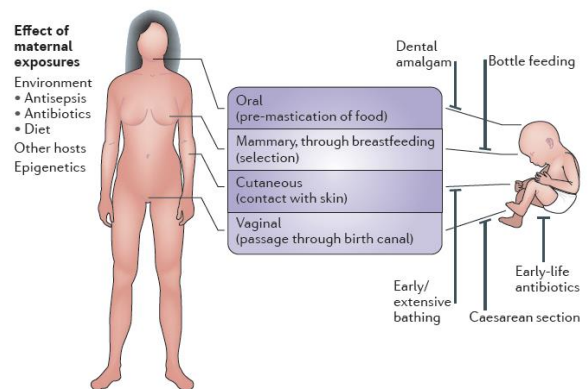


Fig 1. La herencia materna del microbioma se da por numerosas vías, que pueden ser interrumpidas por factores directos, como la falta de contacto, la sustitución de la lactancia por biberones o la cesárea en lugar del parto natural; así como indirectos, como la antisepsia de la madre, la administración de antibióticos a esta, su dieta y otros [3].

La vía por la cual los anticuerpos procedentes de la madre llegan al feto está posibilitada gracias a la estructura de la placenta. La placenta humana es de tipo hemocorial (o discoidal), lo que quiere decir que el tejido fetal penetra en el endometrio hasta el punto de estar en contacto con la sangre materna. Este tipo de placenta la presentan todos los primates y los roedores. La membrana placentaria que separa la circulación materna y fetal está compuesta de cuatro capas y después de las 20 semanas disminuye a tres [5]. Este tipo de placenta permite que la inmunoglobulina G (IgG) materna se transfiera al feto, no así las inmunoglobulinas tipo M, A o E, que no son capaces de atravesar el tamiz que supone esta estructura. La IgG es sintetizada en respuesta a la invasión de bacterias, hongos y virus y es el tipo de inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, tales como la

sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal, contituyendo en total el 80% de todas las inmunoglobulinas del cuerpo. Su abundancia, junto con el hecho de que es la inmunoglobulina más pequeña, con un peso molecular de 150 kD [6], le permite pasar fácilmente del sistema circulatorio del cuerpo a los tejidos.

Las células del trofoblasto reconocen los epítomos de la porción Fc de la inmunoglobulina y, mediante endocitosis mediada por receptor, la IgG es incorporada al interior de vesículas que se liberan al torrente sanguíneo del bebé. Los receptores para la zona constante de las inmunoglobulinas (FcR) neonatales para las IgG nativas (FcRn) tienen un papel esencial en la adquisición de inmunidad pasiva. A pesar de su nombre, el FcR neonatal se expresa también en organismos adultos y en muchos tejidos, aunque a diferentes niveles. En mamíferos, las cadenas alfa de esta proteína presentan una homología considerable con las MHC de clase I, uno de los complejos mayores de histocompatibilidad, y se unen a una β 2-microglobulina idéntica a la de este, que es requerida para la translocación del receptor desde la superficie celular al interior [7]. Gracias a este proceso, a las 33 semanas de gestación la IgG se encuentra distribuida por todo la sangre del feto, de forma que en ella se alcanzan concentraciones de IgG cercanas al 90% de la concentración en la madre. Esta inmunoglobulina heredada tiene una vida media de apenas 20 días, pero algunos tipos específicos persisten durante meses y permiten, de este modo, su detección mediante técnicas muy sensibles [2].

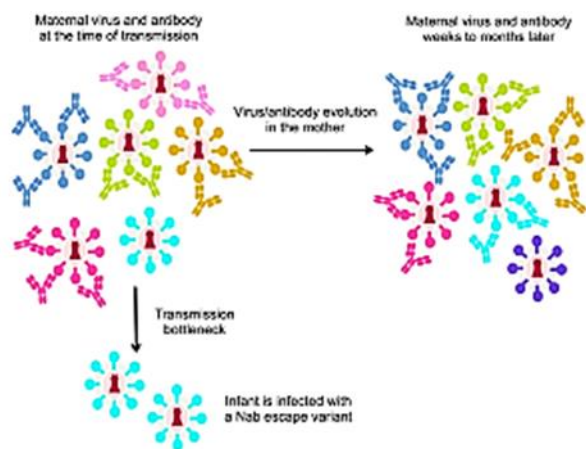


Fig 2. En ocasiones, a pesar de la MTCT, el feto se infecta con el virus del VIH. Se baraja la hipótesis de que, al ser este virus tan genéticamente inestable, se formen variantes que no sean reconocidos por los anticuerpos producidos durante un espacio de tiempo (representado en azul claro). Estos sí podrían pasar al torrente sanguíneo del feto hasta que se comiencen a sintetizar los anticuerpos específicos contra dicha variante [9].

La transferencia directa de anticuerpos de la madre a su progenie durante la gestación se conoce como MTCT (Mother To Child Transmission) y es una ventaja evolutiva clave frente a muchas enfermedades. De hecho, actualmente se está estudiando la implicación de este pro-

ceso en el hecho de que la mayoría de las mujeres embarazadas e infectadas con el VIH no le transmiten dicha enfermedad a sus hijos en la gestación (la mayoría de las transmisiones tienen lugar durante el parto o la lactancia), a pesar de la relación tan estrecha que mantienen durante un periodo tan prolongado [8-9]. El virus del VIH se encuentra en la sangre, las secreciones genitales y en la leche materna, en altas concentraciones. El MTCT ha ofrecido pistas acerca del potencial de las respuestas inmunes específicas para el VIH como protectores, un tema especialmente importante para el diseño de vacunas. La mayoría de los esfuerzos se han centrado en los anticuerpos neutralizadores (Nabs), puesto que la transferencia de estos mediante MTCT hacia el feto promueve una situación única en la que éste presenta anticuerpos específicos para el VIH tipos Nabs en una cantidad mucho mayor que si se vacuna al mismo [9].

A pesar de ello, solo el 60% de los bebés son inmunes al virus, pues estos anticuerpos no son efectivos cien por cien, y la infección puede ocurrir durante o tras el parto [10], [11]. Se ha especulado acerca de la posibilidad de que esta inmunidad parcial se deba a la transmisión solo de los virus que no están siendo neutralizados, es decir, aquellas variantes que al haber evolucionado, aún no han estimulado la producción de anticuerpos específicos y, por tanto, el feto estaría indefenso (Figura 2) [9].

2. LA LECHE, MÁS IMPORTANTE DE LO QUE PARECE

El sistema inmune de la madre no solo sufre al del bebé durante la gestación, sino que también dota a este de una protección pasiva tras su nacimiento mediante la lactancia. El intestino del recién nacido es particularmente vulnerable a infecciones hasta que se distribuya una cantidad suficiente de células del sistema inmune adaptativo [2].

Durante las últimas etapas del embarazo y a lo largo del periodo de lactancia, las células secretoras de anticuerpos (ASCs del inglés, antibody-secreting cells) de la madre se acumulan en las glándulas mamarias. La migración de ASCs hacia las glándulas mamarias parece darse gracias a un fenómeno de quimiotaxis: se cree que las quimioquinas epiteliales CCL25 y CCL28, que se encuentran en la leche atraen y reclutan a las células ASCs, que presentan el receptor correspondiente, CCR10 [12].

Las células ASCs son, de hecho, las encargadas de producir las inmunoglobulinas A (IgA), por lo que este anticuerpo es secretado en la leche y es ingerido directamente por el lactante. Este tipo de inmunoglobulina es la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias. En sangre, se encuentra como una molécula monomérica, pero en las mucosas se encuentra en forma dimerica (IgA secretora, SIgA). Actúan como la defensa

inicial contra los patógenos invasores (virus y bacterias) antes de que penetren en el plasma; identifican los antígenos patógenos e impiden que se instalen en las mucosas [6].

Una vez en el aparato digestivo del niño, la SIgA no entra en ningún momento en el torrente sanguíneo de este [13]. Se topa con multitud de enzimas hidrolíticas, entre ellas proteasas, pero afortunadamente, este tipo de inmunoglobulina es resistente a las enzimas gastrointestinales. Esto permite que la SIgA se mantenga funcional en el lactante. La leche humana también contiene anticuerpos idiopáticos y citoquinas, como la interleuquina-6 (que incrementa la formación de IgA), la TNF- α (la cual promueve la síntesis de componentes humorales) o la TNF- β (capaz de promover la activación de los linfocitos B). Todo ello podría contribuir a la activación del sistema inmune del lactante, aunque por el momento no se han estudiado los efectos *in vivo* [13]. Sin embargo, y posiblemente debido a estos hechos, se ha comprobado que la lactancia disminuye la mortalidad infantil [14]. Por ello, la OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida y después empezar con alimentación complementaria, preservando la leche materna hasta los 23 meses [15].

Por otro lado y sorprendentemente, se ha visto que en mujeres infectadas con el VIH, la leche producida también contiene IgG específicas para este virus, así como SIgM, en cantidades superiores a lo normal. Además, la frecuencia de SIgA anti-VIH era menor a lo esperado [13]. Esto supone un menor riesgo de contagio para el niño durante el periodo de lactancia. El fenómeno se espera estar relacionado con el hecho de que, *in vitro*, IgA e IgM bloquean la transcricción del virus VIH en una monocapa de enterocitos [13].

El hecho de que la capacidad de respuesta inmune de la descendencia dependa de una manera tan directa del estado del sistema inmune de la madre puede abrir numerosas vías de estudio frente a numerosas enfermedades, no solo el virus del VIH. Recientemente se ha iniciado la búsqueda de compuestos que, administrados a la madre, mejoren la respuesta inmune del niño o sean capaces de paliar enfermedades de inmunodeficiencia. Por ahora se ha demostrado en cerdos que la toma de aceite de hígado de tiburón por parte de las madres durante la lactancia, no solo mejora la respuesta humoral de los lechones, si no que además estimula la hematopoyesis en estos [16].

3. CONCLUSIONES

El MTCT es un proceso esencial, que permite al neonato sobrevivir, a pesar de presentar un sistema inmune que aún no ha sido totalmente desarrollado por la falta de exposición a anticuerpos. Este fenómeno nos da una idea de la importancia que tiene el contacto madre-hijo y la idoneidad de la lactancia como método de prevención de

enfermedades y reducción de las tasas de mortalidad infantil. Además, todo esto nos permite ampliar los horizontes de la medicina. Por ejemplo, una de las aplicaciones futuras de los conocimientos del MTCT sería la vacunación indirecta de niños que aún ni siquiera han nacido, lo cual podría tener un enorme impacto sobre enfermedades como el VIH, o la cura de enfermedades relacionadas con el sistema inmune del lactante mediante el tratamiento a la madre cuando es peligroso tratar a este, pues mediante la administración de sustancias a la madre podríamos llegar a suplir deficiencias inmunológicas en el bebé. Un ejemplo de este tipo de terapias lo hemos encontrado recientemente con los casos de tos-ferina en niños de meses y la prevención de la enfermedad mediante vacunación a la madre gestante.

Sea como sea, no debemos olvidar que las madres nos cuidan y apoyan incluso sin que haya anticuerpos de por medio.

AGRADECIMIENTOS

A mi profesor de Inmunología, Guillermo López Lluch, por motivarnos a escribir artículos y, por supuesto, a las madres (especialmente a la mía), ¿qué haríamos sin ellas?

REFERENCIAS

- [1] Lars Å. Hanson, Marina Korotkova, Samuel Lundin, Liljana Håversen, Sven-Arne Silfverdal, Inger Mattsby, "The Transfer of Immunity from Mother to Child". *Annual NY Academy of Science*, Vol. 987, pp 199-206, 2003.
- [2] Robert L. Schelonka and Anthony J. Infante, "Neonatal Immunology". *Current Issues in Perinatal Infectious Diseases*, Vol. 22, pp 1-12, Issue 1, February 1998.
- [3] Ilseung Cho y Martin J. Blaser, "The human microbiome: at the interface of health and disease". *Nature*, Vol 13, Vol. 13, pp:260-70, 2012.
- [4] Lars Å. Hanson, A Marina Korotkova, A Samuel Lundin, Liljana Håversen, Sven-Arne Silfverdal, Inger Mattsby-Baltzer, Birgitta Strandvik, And Esbjörn Telemo, "The Transfer Of Immunity From Mother To Child". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol. 987, pp. 199-206, 2003.
- [5] Moore, K. L., and T. V. N. Persaud, "Formation of the human embryo; the third week". *The developing human-Clinically Oriented Human Embryology*, pp. 53-69, 1993.
- [6] T. M. Devlin. "Bioquímica". Ed.Reverté, Barcelona, 2004. 4ª edición.
- [7] Karoly Baintner, "Transmission of antibodies from mother to young: Evolutionary strategies in a proteolytic environment". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol. 117, pp 153-161, 2007.
- [8] Lehman DA, Farquhar C, "Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission". *Rev Med Virol*, Vol. 17, pp 381-403, 2007.

- [9] Tobin NH, Aldrovandi GM, "Immunology of pediatric VIH infection". *Immunol Rev*, Vol. 254, pp. 143-169, 2013.
- [10] Julie Overbaugh, "Mother-Infant VIH Transmission: Do Maternal HIVSpecific Antibodies Protect the Infant?". *PLOS* 2014.
- [11] Francis Barin, Gonzague Jourdain, Sylvie Brunet, Nicole Ngo-Giang-Huong, Supawadee Weerawatgoompa, Warit Karnchanamayul, Surabhon Ariyadej, Rawiwan Hansudewechakul, Jullapong Achalapong, Prapap Yuthavisuthi, Chaiwat Ngampiyaskul, Sorakij Bhakeecheep, Chittaphon Hemwutthiphon, Marc Lallemand, and the Perinatal HIV Prevention Trial Group, "Revisiting the Role of Neutralizing Antibodies in Mother-to-Child Transmission of HIV-1". *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 193, pp. 1504-11, 2006.
- [12] Eric Wilson and Eugene C. Butcher, "CCL28 Controls Immunoglobulin (Ig)A Plasma Cell Accumulation in the Lactating Mammary Gland and IgA Antibody Transfer to the Neonate". *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 200, pp. 805-9, 2004
- [13] Philippe Van de Perre, "Transfer of antibody via mother's milk". *Vaccine* Vol. 21, pp. 3374-3376, 2003.
- [14] Feachem, R.G., and M.A. Koblinski, "Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: promotion of breastfeeding". *Bull. World Health Organ*, Vol. 52, pp 271-291, 1984.
- [15] Rocío Pagador Zapata, "Breastfeeding and prevention of breast cancer". Centro de Enfermería de la Cruz Roja. Universidad de Sevilla, mayo de 2015.
- [16] Romain Mitre¹, Michel Etienne², Sophie Martinais¹, Henri Salmon³, Patrick Allaume⁴, Philippe Legrand⁵ and Alain B. Legrand, "Humoral defence improvement and haematopoiesis stimulation in sows and offspring by oral supply of shark-liver oil to mothers during gestation and lactation". *British Journal of Nutrition*, Vol. 94, pp 753-762, 2005.



Ana Isabel Rodríguez Rodríguez es actualmente estudiante de último curso de Grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla (2015/2016). Alumna interna en el Departamento de Genética entre 2014 y 2015. Hizo prácticas en el King's College de Londres en 2015.

Determinación de Ibuprofeno en formulaciones farmacéuticas genéricas

Profesoras investigadoras: Rut Fernández Torres, Julia Kazakova.

Profesores de IES: Carolina Clavijo Aumont, Antonio Marcos Naz Lucena

Autores del trabajo: Pablo Azagra García, Pedro Domínguez Aguilera, Jesús Molina Martínez

Resumen: El ibuprofeno es un medicamento muy consumido por la sociedad. Existe la creencia en la población de que los fármacos genéricos son de peor de calidad, por lo tanto, hay que confirmar esta creencia científicamente.

Palabras clave: ibuprofeno, formulación genérica, bachillerato, patente, ácido-base, pastilla

1. Introducción

Actualmente existe una creencia muy extendida entre la población sobre la falta de eficacia en los medicamentos genéricos por su peor calidad en cuanto a fabricación lo que supone que la cantidad de principio activo no se corresponde con el valor etiquetado. Con esta investigación se ha tratado de evaluar el contenido de Ibuprofeno en formulaciones genéricas a fin de estudiar las diferencias entre el contenido etiquetado y el obtenido experimentalmente mediante técnicas de análisis químico. En este artículo se desarrolla el trabajo de investigación realizado por alumnado de 1º de bachillerato dirigidos por investigadores de la Universidad, de la facultad de Química, y tutorizados por profesores de su centro educativo. Esta investigación ha sido posible dentro del proyecto "Jóvenes con Investigadores", en el que el alumnado realiza un proyecto de investigación junto a investigadores de la Universidad o del CSIC.

La investigación es fundamental para el avance de la Ciencia, y es por eso tan importante introducirla desde el instituto para formar los investigadores del mañana. Por otro lado aprender a realizar un proyecto de investigación, es fundamental para cualquier disciplina. Estos dos objetivos se cumplen con creces con el proyecto Jóvenes con Investigadores.

2. El Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aquellos que tienen efecto gracias a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Es frecuentemente utilizado como antipirético y, además, para combatir el dolor en algunas partes del organismo.

Es un compuesto orgánico con la fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ y con la siguiente fórmula desarrollada:

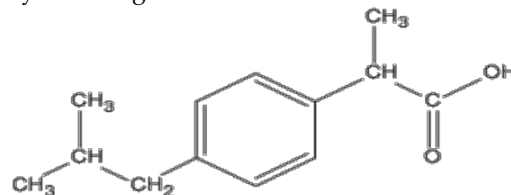


Imagen 1. Fórmula desarrollada del ibuprofeno.

Otras magnitudes con respecto al ibuprofeno son:

Punto de fusión	349 K ó 76 °C
Masa molar	206'29 u (en cálculos posteriores, se redondeará a 206'3 u) Esto viene dado por la suma de las masas atómicas de los distintos átomos de carbono (12,0107 u), hidrógeno (1,00794 u) y oxígeno (15,9994 u).
Solubilidad	Es soluble en sustancias orgánicas como etanol o acetona.

Tabla 1. Punto de fusión, masa molecular y solubilidad del ibuprofeno.

Como curiosidad puede resultar interesante añadir que la Organización Mundial de la Salud considera el ibuprofeno como un medicamento indispensable, por lo que es claramente útil saber si las pastillas comercializadas cumplen las medidas establecidas. El porcentaje de error posible en la cantidad de ibuprofeno facilitado en las cajas de los fármacos es de 10% (según marca la normativa española vigente).

3. Procedimiento experimental para la determinación del ibuprofeno.

Para ello, se utilizará un método oficial recogido en la farmacopea [2] basado en una valoración volumétrica que implica una reacción ácido-base del Ibuprofeno con el hidróxido de sodio, mediante la cual se podrá averiguar la cantidad de Ibuprofeno contenida en cada pastilla. Dicho método puede estructurarse en las siguientes etapas:

Etapa 1 - Preparación de una disolución de NaOH (base) y agua: Nos servirá para poder realizar las valoraciones de las pastillas de Ibuprofeno.

Etapa 2 - Estandarización de la disolución de NaOH: Con una reacción ácido-base a través de una disolución de ftalato y agua destilada que se usa como patrón.

Etapa 3 - Valoración de la disolución de NaOH: Se apunta el volumen de NaOH utilizado para estandarizar la disolución del ftalato con agua destilada y así obtener la concentración exacta de NaOH.

Etapa 4 - Preparación de una disolución de la pastilla de ibuprofeno y etanol: Servirá para utilizarlo como nuevo ácido sustituyendo al ftalato.

Etapa 5 - Valoración de la muestra a estudiar: Apuntamos el volumen de la disolución de NaOH estandarizada al reaccionar ácido-base con la disolución de la pastilla con etanol y así obtener los gramos de ibuprofeno.

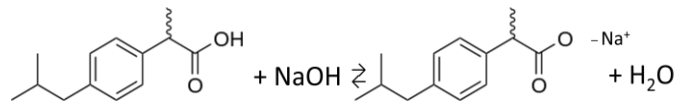


Imagen 2: Reacción de neutralización del ibuprofeno con NaOH

4. Resultados obtenidos y análisis de las medias.

En la tabla 2 se han organizado por marcas (que se mantendrán en anonimato) la cantidad de ibuprofeno obtenida.

Las celdas rojas expresan que el test de significación de esa marca no se ajusta al establecido (95%). La razón de esto es que con solo tres medidas es difícil obtener resultados precisos.

MARCA	CANTIDAD REAL POR MUESTRA DE IBU (mg) (*)	MEDIA (mg)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR S	TEST DE SIGNIFICACIÓN t
Marca 1	581	579,00	14,11	2,58
	564			
	592			
Marca 2	540	594,00	36,26	0,33
	610			
	608			
Marca 3	612	591,33	17,93	0,84
	582			
	580			
Marca 4	574	567,33	15,14	3,74
	578			
	550			
Marca 5	594	592,00	2,00	6,93
	592			
	590			
Marca 6	548	585,33	57,95	0,41
	558			
	653			
Marca 7	440	524,25	56,44	2,68
	547			
	560			
	550			
Marca 9	598	592,67	6,11	2,08
	586			
	594			
Marca 10	574	575,67	3,06	13,23
	576			
	580			
Marca 11	553	563,00	11,14	5,76
	561			
	575			
Marca 12	581	583,67	4,62	6,13
	589			
	581			
Marca 13	569	569,00	24,00	2,24
	593			
	545			
Marca 14	580	590,67	9,71	1,66
	599			
	593			

Tabla 2: Tabla con los resultados de análisis de tres o cuatro pastillas de ibuprofeno de 13 marcas diferentes y su tratamiento estadístico.

Por otro lado, también se ha elaborado un gráfico 1 con el objetivo de expresar de manera mucho más sencilla y visual la media de la cantidad de ibuprofeno en pastillas de cada marca.

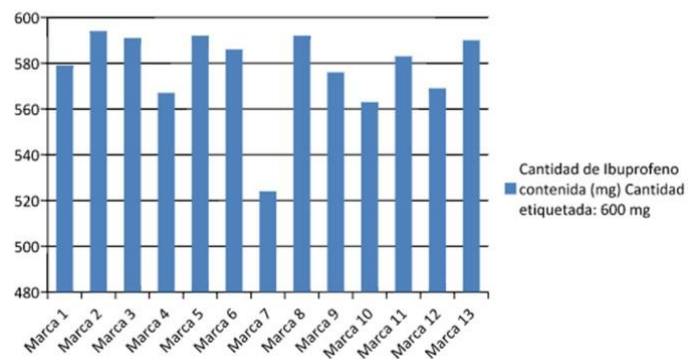


Gráfico 1: Cantidad de ibuprofeno contenida en mg. por pastilla

Se puede apreciar que la mayoría de los resultados son bastante parecidos. Solo hay una marca (7) que se separa del resto y que, de hecho, no está dentro del 10% de error permitido por la legislación. Sin embargo, el grupo está seguro de que se ha cometido algún error de medida. Por lo demás, todos los resultados oscilan entre los 600 y 560 mg de ibuprofeno, lo que supone un error máximo del 6,67%.

5. CONCLUSIONES:

No existe tanta diferencia entre un fármaco genérico o no (ibuprofeno), debido a que no hay una gran diferencia de gramos de ibuprofeno, por lo tanto no es necesario asumir el elevado coste que tienen los medicamentos genéricos ya que hay muy poca diferencia en cuanto a gramos de ibuprofeno se refiere. Obteniendo siempre el mismo resultado.

Analizando la fecha de dichas cajas, se ha deducido que mientras más tiempo haya pasado desde su fecha de caducidad, menos gramos de ibuprofeno obtenemos por un comprimido. Llegando a reducirse en torno a un 10% en todas las cajas, variando entre ellas muy poco su fecha de caducidad.

6. AGRADECIMIENTOS:

Los autores de este trabajo manifestamos nuestro agradecimiento por el apoyo recibido de los centros de enseñanza IES "Itaca" de Tomares, IES "Juan Ciudad Duarte" de Bormujos e IES "Martín Rivero" de Ronda al que pertenece el alumnado investigador. También a nuestras familias por su inestimable implicación en el proyecto. Por último al ayuntamiento de Bormujos por facilitar el transporte a la Facultad de Química de Sevilla.

7. REFERENCIAS:

[1] Benjamin U. Ebeshi*, Kehinde E. Oseni, Augustine A. Ahmadu and James O. Oluwadiya. Comparative utilization of visual, potentiometric titrations and UV spectrophotometric methods in the determination of Ibuprofen. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 3(9) (2009) 426-431.

[2] British Pharmacopoeia (2008). Her Majesty Stationery office England, data © crown copyright published by Pharmacopoeial commission 3:863.

Técnicas no destructivas para el estudio y diagnóstico de materiales fotográficos

Estrella Martín Castellano

Resumen—Los materiales fotográficos son objetos especialmente sensibles cuyas características técnicas y procesos de deterioro aún no se conocen por completo. El uso de técnicas de análisis no destructivas es de gran utilidad en el estudio de este tipo de objetos tan vulnerables, pues permite avanzar en el conocimiento de los mismos sin causarles ningún tipo de daño.

Palabras Claves— Fotografía, Conservación, Técnicas no destructivas, Análisis, Patrimonio.



1. INTRODUCCIÓN

La fotografía histórica y artística constituye una parte muy importante de nuestro patrimonio histórico, puesto que cuenta con un triple valor: el histórico, el técnico y el artístico [1]. La correcta conservación de este tipo de colecciones, tanto durante su exposición como en su almacenamiento, es primordial para prevenir la pérdida de la imagen en las fotografías y para ello es necesario conocer e identificar los procesos técnicos y diversos materiales con que fueron creadas [2], [3]. Las propias características intrínsecas de los materiales que constituyen las fotografías suelen ser los principales desencadenantes de su deterioro, pues en la mayoría de los casos sufren procesos de deterioro específicos en función de la naturaleza del material [4]. A pesar de ello, tanto las propiedades de los materiales como los procesos específicos de deterioro que experimentan aún no se conocen ni comprenden lo suficiente [5]. Es aquí donde las técnicas de análisis y diagnóstico tienen un papel fundamental, pues mediante su uso es posible conocer más a fondo cómo están formadas estas imágenes y cómo se deterioran. Utilizando para este fin técnicas de análisis no destructivas (TND) o no invasivas añadimos además la ventaja de no dañar ni alterar los materiales durante su estudio. En este artículo se expondrán las principales técnicas analíticas no destructivas que con frecuencia son aplicadas al estudio, identificación y diagnóstico de fotografías.

2. MATERIALES FOTOGRÁFICOS

Dentro de los materiales fotográficos se engloban tanto los positivos, que serían las fotografías, como los negativos. Ambos tipos se caracterizan por ser materiales complejos, compuestos de una o varias capas en las que se captura o forma la imagen. Además, en muchas ocasiones los positivos presentan modificaciones adicionales en su superficie mediante virados del color, aplicación de pinturas para colorearlas, etc. [6]

Desde su aparición en Francia a mediados del siglo XIX, la fotografía ha experimentado numerosos cambios

en sus procesos técnicos [8]. Algunas de las técnicas más empleadas entre los siglos XIX y XX han sido la gelatina a la sal de plata – sin duda uno de los más extendidos –, los procesos de platino y paladio, el cianotipo y los numerosos métodos basados en pigmentos [1].

2.1. Características técnicas

Las fotografías son objetos formados a partir de la adición de capas de diferentes materiales (orgánicos e inorgánicos), por lo que se pueden estudiar a partir de su estructura estratigráfica. Normalmente, los materiales mínimos que forman una fotografía son un soporte y una emulsión compuesta por un aglutinante y el material formador de la imagen. El soporte es una superficie plana que sostiene la emulsión y que puede ser de papel, vidrio, metal o plástico. El aglutinante es un material transparente que mantiene en suspensión las partículas que forman la imagen; actualmente los aglutinantes son de gelatina, pero antiguamente fueron muy utilizados el colodión y la albúmina. Las partículas formadoras de la imagen se encuentran en suspensión en el aglutinante, son metálicas o minerales y de dimensiones microscópicas [7]. Además de estos materiales principales pueden encontrarse otras capas intermedias, como capas de sulfato de bario como blanqueantes [7], o aplicaciones superficiales para modificar el color [8].

2.2. Deterioro de los materiales fotográficos

Los materiales fotográficos comparten con el resto de bienes culturales una serie de deterioros debidos a factores externos a ellos como pueden ser los daños mecánicos por manipulaciones incorrectas, el deterioro biológico en ambientes de elevada humedad relativa, o las alteraciones cromáticas por exposición a la luz.

Sin embargo, en estos objetos hay que prestar especial atención a los daños debidos a factores intrínsecos, es decir, los provocados por la propia naturaleza de los materiales fotográficos. Los aglutinantes pueden modificar su color, perder flexibilidad provocando craquelados y fisuras, etc. Por otro lado, las partículas formadoras de la imagen pueden oxidarse o sufrir reacciones en contacto con ambientes contaminados. También es posible encon-

TABLA 1

PRINCIPALES TND APLICADAS A MATERIALES FOTOGRÁFICOS

Técnica de análisis	Aplicación en fotografía	Carácter no destructivo
Microscopía óptica	Observación de las características superficiales	No destructiva, no invasiva
Microscopía electrónica + EDX	Observación de partículas superficiales y análisis elemental	Condicionado al tamaño del objeto
Espectroscopía IR por reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) ¹	Análisis de elementos orgánicos	No destructiva, no invasiva
Espectroscopía Raman	Análisis de pigmentos y elementos orgánicos	Condicionado a la energía láser
Espectroscopía en infrarrojos cercanos (NIR) ²	Datación de soportes celulósicos	No destructiva, no invasiva
Fluorescencia de rayos X	Elementos con peso atómico superior a 12	No destructiva, no invasiva
Fluorescencia de rayos X por energía dispersiva (EDXFRX)	Formadores de la imagen, sustancias de virado, etc.	No destructiva, no invasiva

¹Suele emplear el infrarrojo medio (2,5 µm - 50 µm) y lejano (50 µm - 1000 µm).

²Emplea el infrarrojo cercano (800 nm - 2500 nm).

trar manchas, desvanecimientos y alteraciones cromáticas debidas a fallos durante el proceso de revelado de la imagen, así como daños derivados de antiguos procesos de restauración inapropiados [4], [7], [8].

3. TÉCNICAS NO DESTRUCTIVAS APLICADAS A MATERIALES FOTOGRÁFICOS

La identificación de materiales constitutivos es imprescindible para poder preservar los materiales fotográficos así como para programar de forma adecuada los procesos de conservación-restauración que necesiten. De igual forma, el conocimiento de las causas y procesos implicados en el deterioro de estos materiales es decisivo para conseguir una correcta conservación de los mismos [4]. Hasta este conocimiento en profundidad de los materiales se llega gracias al uso de diferentes técnicas de análisis. La fragilidad y vulnerabilidad de los materiales fotográficos hace que sea difícil y peligroso tomar muestras en ellos, por lo que las técnicas no destructivas y sobre todo las no invasivas han ganado mucho protagonismo en el estudio de estos materiales (Tabla 1).

3.1. Microscopía

Las técnicas de microscopía permiten la observación de la superficie de las fotografías en aumento. La estructura en delgadas capas de los materiales fotográficos y su formato, muchas veces reducido, hacen posible que puedan aplicarse muchas de estas técnicas sin necesidad de toma de muestra.

Mediante lupas binoculares y microscopios ópticos es posible observar las diferentes texturas superficiales de las fotografías, que normalmente varían entre sí dependiendo de la técnica fotográfica empleada. También se identifican con facilidad las fibras de soportes celulósicos, pudiéndose determinar incluso el tratamiento mecánico utilizado en su fabricación en función del tamaño, densidad e impurezas de las fibras. Son además muy útiles en el estudio de deterioros por ataques biológicos [4], pues mediante las características visuales es posible identificar la especie de hongo u otro organismo responsable del ataque (Fig. 1).

El estudio de materiales mediante microscopios electrónicos (microscopía electrónica de barrido -SEM-, o de transmisión -TEM) normalmente exige toma de muestras, pero existen algunos modelos con una cámara cuyas dimensiones son lo suficientemente grandes como para poder introducir piezas enteras. Además, los microscopios electrónicos de barrido ambiental (ESEM) permiten obtener imágenes sin necesidad de metalizar las muestras para hacerlas conductoras [9].

Las microscopías electrónicas combinan los estudios de forma visual y con grandes aumentos de las características texturales, capas de protección superficiales, impurezas [9], tamaño y forma de las partículas formadoras de la imagen [10], etc., con la posibilidad de realizar análisis químicos elementales acoplando la técnica EDX (energía dispersiva de rayos X) al microscopio electrónico (SEM-EDX). Combinando imagen y análisis químicos es posible identificar una gran cantidad de materiales que aportan

información muy valiosa. Por ejemplo, la observación de los diámetros, morfologías y densidades de las partículas de la imagen unidas a la identificación del elemento químico presente en ellas permite identificar y caracterizar los procesos de manufactura fotográficos [5], [10]. Igualmente es posible identificar y observar el comportamiento de partículas producidas durante diferentes procesos de deterioro [10].

3.2. Espectroscopía infrarroja

La espectroscopía infrarroja se basa en la interacción que se produce en las moléculas de los materiales cuando son irradiados con radiación infrarroja (IR). Normalmente este tipo de análisis requiere toma y preparación de muestras mediante procesos de triturado que no pueden llevarse a cabo con materiales tan delicados como los fotográficos. Como alternativa, existen una serie de técnicas que permiten el estudio de los materiales mediante espectroscopía IR sin necesidad de toma de muestra.

La espectroscopía IR por reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) es una variante que permite realizar el análisis directamente sobre la foto, sin necesidad de toma de muestra [11]. Mediante esta técnica pueden identificarse muchos de los compuestos orgánicos utilizados en las emulsiones como aglutinantes, los presentes en el apresto de los papeles fotográficos o la presencia de materiales proteicos en capas superficiales de acabado [3], [4]. Además, acoplando el objetivo ATR a un microscopio IR es posible obtener imágenes que revelan información sobre la distribución de los grupos orgánicos al asociar un color a cada banda de absorción característica [11].

La espectroscopía Raman es otra de las técnicas infrarrojas con carácter no invasivo que además puede aplicarse *in situ* con los equipos apropiados [3]. Esta técnica utiliza un haz láser como fuente, por lo que se debe prestar atención a los parámetros de longitud de onda y potencia del mismo para evitar efectos destructivos en los objetos analizados [1]. Es muy utilizada para la identificación de pigmentos y de compuestos orgánicos, si bien los datos que proporciona deben ser complementados mediante otras técnicas (FTIR, FRX, etc.) [3]. Se tiene constancia de su utilidad en la identificación de los procesos de gelatina a la sal de plata y en la caracterización de una alteración superficial típica de estas fotografías, el reflejo de plata

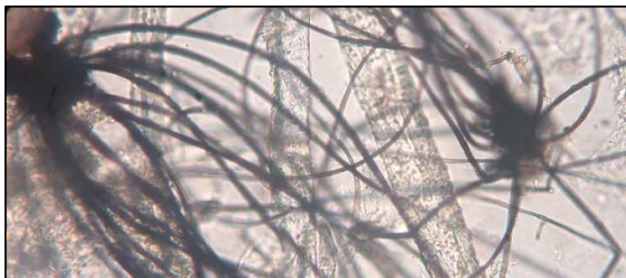


Fig. 1. Observación de un hongo al microscopio óptico con luz transmitida [4].

[1]. Además, en las fotografías de plata, las nanopartículas de plata que forman la imagen actúan como un intensificador de la señal Raman, por lo que pueden detectarse ciertos compuestos presentes en escasas cantidades con una gran sensibilidad [4].

Por otro lado se encuentra la espectroscopia en infrarrojos cercanos (NIR), una técnica especialmente adecuada para el análisis de papeles fotográficos. Proporciona una información estructural algo más limitada en comparación con otras regiones del IR, pero su uso junto con técnicas de análisis multivariable (PCA, por ejemplo) puede dar buenos resultados en un amplio rango de materiales y productos [12]. En concreto, estas técnicas combinadas han sido empleadas como método de datación de fotografías [12], estableciendo una relación entre la fecha de impresión y la composición y grado de envejecimiento de los papeles fotográficos.

3.3. Fluorescencia de Rayos X

La fluorescencia de rayos X (FRX) está muy consolidada en el análisis de la composición elemental de materiales fotográficos [3]. Es una técnica no destructiva y no invasiva que además puede aplicarse *in situ* y permite analizar diferentes puntos de un objeto, así como realizar mapeados para estudiar la distribución de los materiales en la superficie [10]. La desventaja de esta técnica es que está limitada al análisis de elementos con un número atómico superior a 12 [1].

La técnica FRX puede trabajar además en un modo en el que se combina con la energía dispersiva de rayos X (EDXRF). Son equipos portátiles que cuentan con dos detectores: un tubo W que detecta los elementos con peso atómico superior al del Al, y un tubo Cr con el que se obtienen resultados más precisos de los elementos entre Al y V [6]. Con esta doble técnica es posible identificar, por ejemplo, los elementos que forman la imagen, los elementos metálicos preparadores del papel fotográfico y sustancias utilizadas en modificaciones finales como el virado de color [2]. Las técnicas FRX permiten realizar comparaciones entre diferentes intensidades detectadas mediante el área de los picos, lo que da una información cuantitativa relativa y permite establecer si los elementos detectados son formadores de la imagen (en mayor cantidad) o si forman parte de modificaciones como los virados (en menor cantidad)[2].

4. CONCLUSIONES

Conocer la composición de los materiales que forman las fotografías y los procesos de deterioro que se desencadenan en ellas es fundamental para su correcta conserva-

ción. Existen numerosas TND para el análisis de estos materiales, pero ninguna de ellas es totalmente ideal y completa, por lo que el estudio de estos materiales debe plantearse siempre desde una perspectiva multi-analítica en la que las diferentes TND empleadas se complementen entre sí para lograr la mayor información posible.

Referencias

- [1] Marucci, G.; Monno, A.; van der Werf, I. D.; "Non invasive micro-Raman spectroscopy for investigation of historical silver salt gelatin photographs", *Microchemical Journal*, no. 117, pp. 220-224, 2014, doi:10.1016/j.microc.2014.07.001.
- [2] Del Egido, M.; Martín de Hijas, C.; Juanes, D.; "Aplicación de métodos de análisis sin toma de muestra en fotografía histórica. Estudios de una colección procedente del Museo Sorolla", *Bienes culturales. IPCE*, no. 8, pp. 147-156, 2008.
- [3] Vila, A.; Centeno, S. A.; "FTIR, Raman an XRF identification of the image materials in turn of the 20th century pigment-based photographs", *Microchemical Journal*, no. 106, pp. 255-256, 2013, doi:10.1016/j.microc.2012.07.016.
- [4] Casoli, A.; Fornaciari, S.; "An analytical study on an early twentieth-century Italian photographs collection by means of microscopic and spectroscopic techniques", *Microchemical Journal*, no. 116, pp. 24-30, 2014, doi:10.1016/j.microc.2014.04.003.
- [5] Marquis, E. A. et al., "Exposing the sub-surface of historical daguerrotypes and the effects of sulfur-induced corrosion", *Corrosion Science*, no. 94, pp. 438-444, 2015, doi:10.1016/j.corsci.2015.02.018.
- [6] Camara Neiva, A. et al., "Analysis of photographs and paintings by energy-dispersive X-ray fluorescence spectroscopy", *Radiation Physics and Chemistry*, no. 95, pp. 378-380, 2014, doi:10.1016/j.radphyschem.2013.03.028.
- [7] Maynés i Tolosa, P., *Fotografía. La conservació de col·leccions de fotografies*, Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Cultura, 2005.
- [8] Csillag Pimstein, I., *Conservación de Fotografía Patrimonial*, Santiago de Chile: Centro Nacional de conservación y Restauración DIBAM, 2000.
- [9] Carretti, E. et al., "Non invasive physicochemical characterization off two 19th century English ferrotypes", *Journal of Cultural Heritage*, no. 10, pp. 501-508, 2009, doi:10.1016/j.culher.2009.02.002.
- [10] Centeno, S. A. et al., "The formation of chlorine-induced alterations in daguerrotype image particles: a high resolution SEM-EDS study", *Applied Physics A*, no. 105, pp. 55-63, 2011, doi:10.1007/s00339-011-6570-2.
- [11] Ricci, C.; Bloxham, S.; Sergei, G., K.; "ATR-FTIR imaging of albumen photographic prints", *Journal of Cultural Heritage*, no. 8, pp. 387-395, 2007, doi:10.1016/j.culher.2007.07.002.
- [12] Martins, A. et al., "Non-destructive dating of fiber-based gelatin silver prints using near-infrared spectroscopy and multivariate analysis", *Anal Bioanal Chem*, no. 402, pp. 1459-1469, 2012, doi:10.1007/s00216-011-5566-2.



Estrella Martín Castellano recibió el título de Graduada en Conservación y Restauración de Bienes culturales por la Universidad de Sevilla en 2014. Actualmente se encuentra cursando el Máster de Diagnóstico del estado de conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

Identificación de pigmentos mediante espectroscopía Raman

Ana Álvarez Caballero

Resumen—El empleo de la espectroscopía Raman para el diagnóstico de pigmentos procedentes de obras del patrimonio cultural ha sido objeto de interés para muchos investigadores y restauradores por las ventajas que presenta frente a otras técnicas de análisis, al ser una técnica no destructiva que permite un análisis molecular de los materiales, permitiendo así conocer la composición química de los mismos y, como consecuencia, determinar los sistemas de restauración más adecuados a cada obra de nuestro patrimonio.

Palabras Claves—Espectroscopía, Raman, pigmentos, base de datos, espectro.

1. INTRODUCCIÓN

La identificación de las sustancias que componen una pintura ha sido objeto de estudio para la datación de las obras, determinar su autenticidad, autor, época, escuela, incluso si se le ha llevado a cabo una intervención de restauración posteriormente. Para esta identificación se recurría, generalmente, a la extracción de muestras para determinar en los laboratorios el tipo de componentes encontrados en una pintura: pigmentos, aglutinantes, barnices o las impurezas depositadas debido al paso del tiempo.

Durante los últimos 20 años se ha investigado la técnica de la espectroscopía Raman relacionada a la identificación de pigmentos de las obras del patrimonio cultural. Uno de los pioneros en estos estudios fue Robin J. H. Clark [3, 5], quien se interesó por crear bases de datos con los espectros de pigmentos, barnices, aglutinantes, etc. que se pueden encontrar en obras de arte de nuestro patrimonio.

La espectroscopía Raman tiene la ventaja de que es posible conocer la composición química de estas sustancias sin necesidad de toma de muestra y la consecuente preparación de la misma, por lo que se le considera una técnica no destructiva bastante factible para el análisis del patrimonio.

Con el análisis de esta técnica se pueden identificar los elementos estructurales de los compuestos pertenecientes a una obra de arte, y evaluar los métodos y productos más adecuados para llevar a cabo una intervención de restauración, además de poder determinar su autenticidad, época y autor a través del conocimiento de los materiales objeto de análisis.

Además, otra de las ventajas que posee esta metodología es que existen equipos portátiles que permiten el análisis *in situ* de las obras de arte, pudiendo comparar los resultados obtenidos con las bases de datos existentes, proporcionando así el diagnóstico de los materiales pictóricos casi instantáneamente.

2. ESPECTROSCOPIA RAMAN

2.1. El efecto Raman

La espectroscopía Raman es una técnica fotónica de análisis vibracional basado en la dispersión de un haz de luz incidente [1, 5]. Se trata de un láser de luz monocromática que emite una radiación electromagnética que interactúan con las moléculas que componen la materia [1, 5]. Esta radiación es absorbida por las mismas y se reemite en todas las direcciones. Dependiendo de las direcciones de reemisión, existen dos tipos de dispersiones: elástica e inelástica [1, 5].

- La dispersión elástica, o dispersión Rayleigh se caracteriza por la emisión de la misma frecuencia, o longitud de onda, que la radiación incidente (Fig. 1).
- En la dispersión inelástica se diferencian dos tipos: una que emite luz a una frecuencia más baja, llamada dispersión Raman Stokes; y otra que emite luz a mayor frecuencia que la luz incidente, llamada dispersión Raman anti-Stokes (Fig. 1).

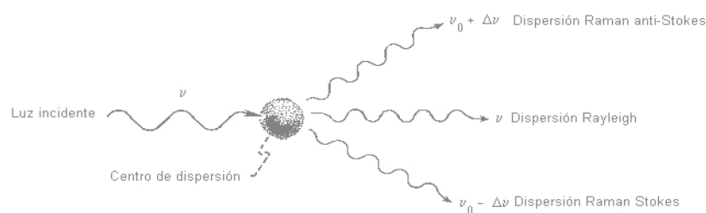


Fig. 1. Representación de los tres tipos de luz dispersada [6]

Las dispersiones que se observan en Raman son las inelásticas, y lo que ocurre es que excitan las moléculas cambiando sus estados vibracionales (Fig. 2) [5].

Esto se traduce en el lugar que ocupan las bandas de los espectros de cada compuesto a una longitud de onda del espectro electromagnético (Fig. 3).

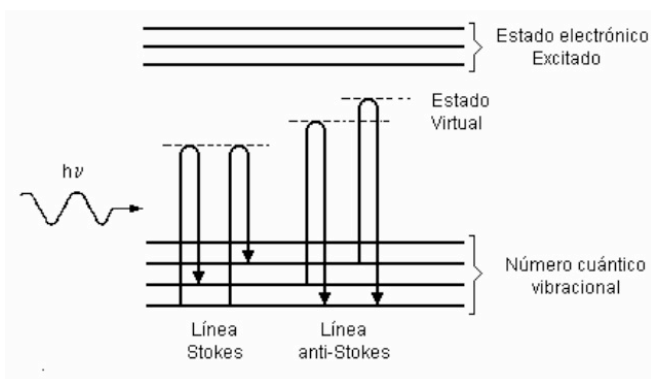


Fig. 2. Diagrama energético de la dispersión Raman [9].

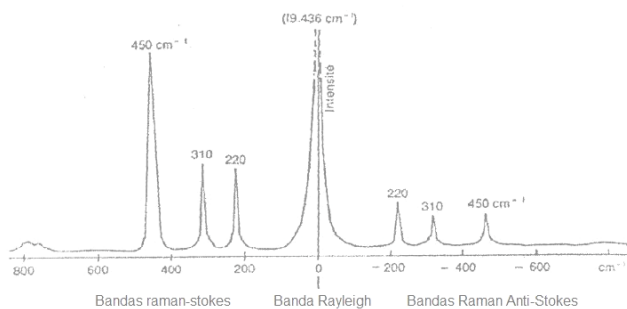


Fig. 3. Lugar que ocupan las distintas bandas en el espectro electromagnético [9].

2.2. Sistema de identificación de materiales

El sistema para la identificación de materiales pictóricos se compone básicamente de un láser monocromático, de un espectroscopio, en donde se separan frecuencias al pasar por un monocromador doble, y un detector CCD de alta sensibilidad [7]. A este equipo se le añade, además, un microscopio óptico que permite focalizar las distintas zonas de las muestras sobre la que incidirá el haz de luz.

La señal que se emite es enviada a un ordenador, donde aparece en forma de espectro.

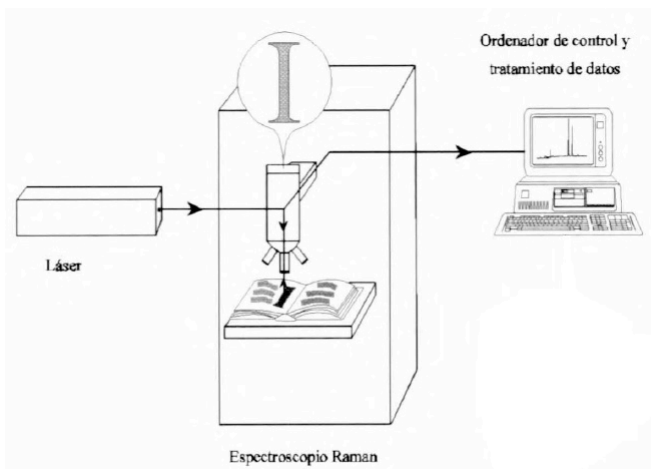


Fig. 4. Esquema básico de un sistema de espectroscopía Raman [7].

Dependiendo del tipo de muestra a analizar, en espectroscopía Raman se utilizan láseres de distintas longitudes de onda, que suelen ser: láser Nd:YAG de 514,5 nm, láser He-Ne de 632,8 nm, láser de diodo de 785 nm y láser Nd:YAG de 1064 nm. Atendiendo a cada muestra, la dispersión se dará con uno o varios tipos de láser [1].

3. ANÁLISIS DE PIGMENTOS

El análisis de pigmentos de una obra de arte patrimonial mediante la técnica de la espectroscopía Raman es adecuado tanto para pigmentos orgánicos como inorgánicos, y puede realizarse sobre muestras tanto en estado sólido como en líquido, pero cuenta con el problema de la fluorescencia que emiten los pigmentos.

La emisión de fluorescencia se excita en el mismo momento que el efecto Raman, y provoca una radiación que se manifiesta con un espectro de mayor intensidad que la del espectro Raman, lo que puede impedir que éste se observe completamente. Sin embargo, la fluorescencia puede eliminarse, o disminuirse, variando la excitación eligiendo la longitud de onda adecuada. Frecuentemente, para evitar la fluorescencia, utilizan emisiones láser en el IR, usando el láser de 1064 nm, donde no existe prácticamente la excitación fluorescente [1, 6].

Otro de los problemas es que el espectro resultante cuando se analiza una obra real, es la suma de los espectros de todas las sustancias que componen dicha pintura, es decir, los pigmentos, el medio aglutinante, posibles barnices e incluso compuestos de la suciedad ambiental.

Por ello, es fundamental contar con bases de datos que reúnan los espectros e información sobre los distintos compuestos que se pueden encontrar en una pintura, y poder identificar qué bandas corresponden al pigmento.

Existen actualmente algunas bases de datos que recogen los espectros y las condiciones en la que se han dado los mismos de este tipo de materiales pictóricos, tanto pigmentos, como aglutinantes, barnices, etc.

Las primeras bases de datos de espectros Raman de materiales pictóricos fueron recopiladas por Robin. J. H. Clark en los años 90 [5]. Posteriormente se han ido aumentando estos estudios y bases de datos por otros investigadores, como Lucía Burgio o Austin Nevin [3].

3.1. Bases de datos

En las bases de datos de espectros de los materiales encontrados en obras pictóricas, se encuentran recogidos en una tabla los datos referentes a la obtención del espectro, es decir, los parámetros o características con los que se ha dado el mismo: tipo de láser, número de onda, frecuencia, tiempo de exposición, así como la longitud de onda a la que aparecen las bandas del espectro, entre otros. Se incluyen además las gráficas de los espectros con la longitud, intensidad y número de onda en el que aparecen. Tomemos como ejemplo algunos de los datos recopilados por Burgio y Clark en la publicación *Library of FT-Raman spectra of pigments, minerals, pigment media and varnishes, and supplement to existing library of Raman spectra of pigments with visible excitation* (Fig. 5, 6 y 7) [3].

Table I
Blue pigments analysed with the Bruker FT-Raman spectrometer ($\lambda_0 = 1064 \text{ nm}$)

Name and composition	Band wavenumber ^a /cm ⁻¹ and relative intensity ^b	Experimental details ^c	Notes	Figure
<i>Azurite</i> basic copper(II) carbonate, $2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	86m, 115vw, 137vw, 155vw, 177w, 249m, 282w, 332vw, 401vs, 739vw, 765w, 838w, 938w, 1096m, 1427m, 1459vw, 1578w	8 cm ⁻¹ , 16 mW, 500 scans	Mineral	Fig. 1
<i>Lazurite</i> S_3^- and S_2^- in a sodium aluminosilicate matrix, $\text{Na}_8[\text{Al}_6\text{Si}_6\text{O}_{24}]\text{S}_n$	352s(sh), 378s, 549s	8 cm ⁻¹ , 30 mW, 200 scans	Mineral lapis lazuli. Synthetic form 1828 (ultramarine blue)	Fig. 4

^a $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

^b s, strong; m, medium; w, weak; v, very; sh, shoulder; br, broad.

^c Resolution, power at the sample, number of scans.

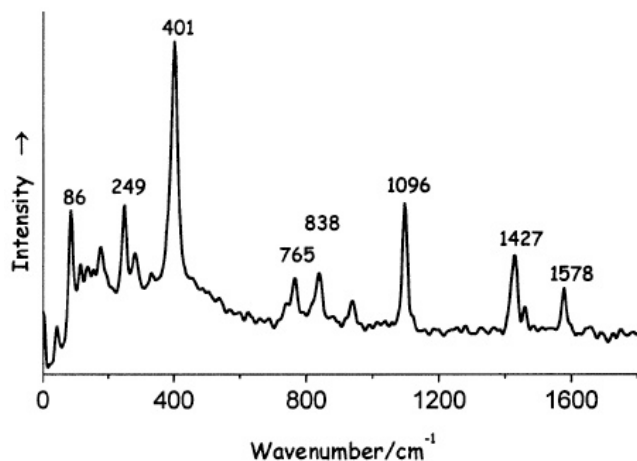


Fig. 1. *Azurite*, $\lambda_0 = 1064 \text{ nm}$, 16 mW.

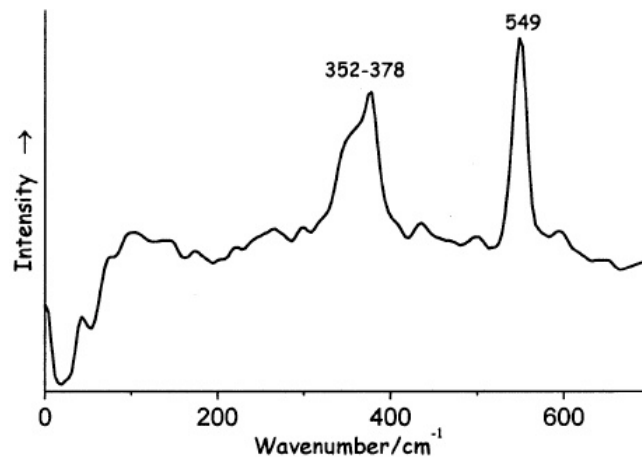


Fig. 4. *Lazurite*, $\lambda_0 = 1064 \text{ nm}$, 30 mW.

Fig. 5, 6 y 7. Tabla donde aparecen recogidos los parámetros con los que se han dado los espectros, y los espectros correspondientes a los pigmentos analizados [3].

5. CONCLUSIONES

La espectroscopía Raman cuenta con varias ventajas para el diagnóstico del patrimonio cultural: es un método de análisis que no necesita toma de muestra ni la preparación de la misma, es una técnica no destructiva; admite materia tanto orgánica como inorgánica, en sólido o en líquido, por lo que es posible la identificación de pigmentos de distinta naturaleza, barnices, medios aglutinantes etc. Además existen equipos portátiles que facilitan el análisis *in situ* y bases de datos que permiten comparar resultados con los obtenidos en las distintas investigaciones.

REFERENCIAS

- [1] C. Domingo, "Técnicas de espectroscopía Raman aplicadas en conservación," *La ciencia y el arte III*, IPCE, Madrid, 2011.
- [2] G. M. Contreras, "Aplicación de la espectroscopía Raman en el estudio de manuscritos y tintas metalogálicas," *MoléQla*, n°16, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, 2014.
- [3] L. Burgio, R. J. H. Clark, "Library of FT-Raman spectra of pigments, minerals, pigment media and varnishes, and supplement to existing library of Raman spectra of pigments with visible excitation," *Spectrochimica Acta Part A* 57 (2001), pp. 1491-1521.
- [4] R. J. H. Clark, "Raman Microscopy in the Identification of Pigments in manuscripts and Other Artworks", The national

Academies Press (en línea). Disponible en:

http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11413&page=162

- [5] I. M. Bell, R. J. H. Clark, P. T. Gibbs, "Raman spectroscopy library of natural and synthetic pigments", *Spectrochimica Acta Part A* 53 (1997), pp. 2159-2179
- [6] J. Peláez, "Modelo teórico-experimental del efecto Raman aplicado a la identificación de pigmentos", 2010.
- [7] VV.AA, "La espectroscopía Raman aplicada a la identificación de materiales pictóricos", *Buran* n° 7, 1996, pp. 41-44.
- [8] J. L. Pérez, R. Murillo, R. Gómez, "Espectroscopías infrarroja y Raman".
- [9] Web de Universidad Nacional Abierta y a Distancia, "Lección 40: Teoría de la espectroscopia Raman". Disponible en: http://datateca.unad.edu.co/contenidos/401539/exe-2%20de%20agosto/leccin_40_teor_a_de_la_espectroscopa_rama_n.html



Ana Álvarez Caballero Graduada en Conservación y Restauración de Bienes culturales en 2014 por la Universidad Politécnica de Valencia. Actualmente cursa el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

Caracterización de pigmentos empleados en manuscritos iluminados (s. VI-XVIII)

Javier Becerra Luna

Resumen—La caracterización de la paleta de color empleada en los manuscritos iluminados permite aumentar el conocimiento sobre estos bienes tan vulnerables y preciados, siendo los datos obtenidos fundamentales para mejorar su conservación y facilitar las labores de restauración. En este sentido, la espectroscopia Raman, como técnica de análisis, ha adquirido un gran reconocimiento, convirtiéndose en la más empleada gracias a su adaptación a los requisitos exigidos. A pesar de ello, el análisis total de la paleta empleada requiere de otras técnicas complementarias que permitan caracterizar aquellos materiales que el Raman no llega a detectar tales como el empleo de metales preciosos o determinados colorantes orgánicos.

Palabras Claves— Caracterización, Espectroscopia RAMAN, Manuscritos iluminados, Pigmentos.

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y caracterización han permitido aumentar el conocimiento acerca de los materiales que componen nuestro patrimonio histórico. De este modo, y en el caso de los pigmentos empleados para iluminar manuscritos, a los conocimientos heredados por las recetas recogidas en tratados y documentos diversos, se une ahora la posibilidad de corroborar dichas premisas y observar las paletas utilizadas, ampliando la información necesaria para su mejor conservación-restauración. Asimismo, los datos obtenidos podrán facilitar la labor de autenticación, la identificación del origen del manuscrito y escuela o el reconocimiento de varias manos en su factura [1].

La delicadeza y fragilidad propia de esta tipología de bienes culturales hacen que las técnicas a emplear deban de cumplir con ciertos requisitos. En primer lugar, la necesidad de realizar análisis *in situ*, ya que como norma general, las instituciones encargadas de la custodia de este tipo de objetos son reacias a su préstamo. También hay que tener en cuenta el estrés que sufre la obra durante el tiempo de análisis, fruto de su propia morfología y materiales constituyentes, por lo que las sesiones de toma de datos no deben durar más de un par de horas. Se debe cumplir durante todo el proceso con los estándares de conservación preventiva establecidos por la institución, siendo muy pocos los casos en los que la misma autorizará la toma de muestras. Ante estas premisas se puede concluir que las técnicas a emplear han de ser no destructivas, rápidas y disponibles en versión portátil [1].

Entre las técnicas empleadas para este cometido se pueden destacar la fluorescencia de rayos X (XRF), la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), la espectroscopia de reflectancia con fibra óptica (FORS) o la microespectroscopia de energías dispersivas de rayos X (SEM-EDX). Sin embargo, la técnica analítica que en la actualidad goza de un mayor reconocimiento en este tipo de análisis es la espectroscopia Raman por trans-

formada de Fourier (FT-Raman), ya que permite obtener espectros de la mayoría de los pigmentos empleados por los iluminadores, los cuales pueden compararse con bases de datos referenciales [2] para su identificación [3].

2. LA ESPECTROSCOPIA RAMAN COMO MÉTODO DE CARACTERIZACIÓN DE PIGMENTOS

2.1. Fundamentos

Al irradiar un material con luz monocromática, gran parte de esta es absorbida por el material, mientras que el resto, es dispersada en todas las direcciones. Parte de esta energía dispersada lo realiza en la misma frecuencia en que fue irradiada, lo que se conoce como dispersión elástica o de Rayleigh. Sin embargo, también existe una dispersión inelástica, muy débil y cuya frecuencia es característica de cada material. Cuando el fotón dispersado posee menor energía al incidente recibe el nombre de dispersión Stokes, mientras que si es mayor, dispersión Anti-Stokes [4]. Teniendo en cuenta especialmente la dispersión Stokes, el espectro Raman representa la cantidad de fotones que llegan al detector frente a los desplazamientos antes indicados, situando el origen del eje de abscisas en la línea Rayleigh.

Se trata de una técnica de análisis molecular que da información de los compuestos presentes en la muestra, sin identificar los elementos químicos presentes. Esta tipología de análisis no da información cuantitativa, por lo que únicamente puede ser utilizada como método de caracterización cualitativa.

Entre las ventajas que aconsejan su empleo para la caracterización de pigmentos en manuscritos iluminados es su alta precisión, sensibilidad, especificidad, no es destructiva y la existencia de equipos portátiles. [2] Además, en la actualidad, diversos estudios han profundizado en la creación de bases de datos de pigmentos con los que poder comparar los espectros obtenidos, destacando el trabajo realizado por L. Burgio et R. J.H. Clark [2].

Sin embargo, entre sus inconvenientes se puede citar su incapacidad para detectar determinados elementos químicos empleados como pigmentos, tales como oro,

plata o cobre, así como determinados colorantes de origen orgánico. Asimismo, según M. Aceto et al. [1], el empleo como técnica portátil conlleva grandes dificultades ya que al enfocar el haz de láser en una pequeña área puede causar su calentamiento local en el soporte, generándose pequeños movimientos y, por tanto, la pérdida de concentración. Este efecto es significativo al emplearse la técnica con aumentos de 50x o 80x, lo que requiere de una gran precisión y de un período de estabilización del soporte bajo la irradiación láser.

2.2. Espectros Raman y la paleta de color

La interpretación de un espectro Raman es una tarea compleja para lo cual es necesario disponer de unas bases de datos a modo de patrones. Como se ha comentado con anterioridad, cada pigmento quedará definido por una serie de picos o bandas que permiten su identificación, pudiendo extraer que durante los siglos VI al XVIII existió una gama estable de pigmentos con pequeñas modificaciones debidas a causas temporales o territoriales.

La gama de pigmentos azules es una de las más ricas con presencia de lazurita ($\text{Na}[\text{SO}_3(\text{AlSiO}_3)_2]$), índigo ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$) y azurita ($2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), cuyas bandas características se sitúan en torno a (256, 547 y 1094 cm^{-1}), (252, 546, 600 y $1577/1584 \text{ cm}^{-1}$) y (247, 400 y 1095 cm^{-1}) respectivamente.

Destaca el caso del empleo de azul de Prusia ($\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) en dos manuscritos islámicos del s.XVIII, siglo en que se empezó a sintetizar este pigmento para sustituir a la costosa lazurita [3] y cuyos picos específicos se sitúan en torno a 277, 531, 2095 y 2157 cm^{-1} .

La paleta de tonos rojos es una de las que permanece más estable en el tiempo, con predominio del minio u óxido de plomo (Pb_3O_4), cuyas bandas características son a 223, 390 y 548 cm^{-1} , y el bermellón (HgS), con picos a 253 y 343 cm^{-1} . En algunos casos, esta paleta de color se ve ampliada mediante el uso de hematita (FeOOH) o rojo óxido de hierro ($226, 292, 411$ y 613 cm^{-1}) [1],[5], mientras que en otros, y especialmente asociado a la obtención de los tonos violáceos y rosas, aparece el uso de un colorante orgánico que no ha podido ser precisado mediante el empleo de esta técnica [3],[6],[7],[8].

Para los verdes destaca el empleo de la malaquita ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$) cuyas bandas típicas se sitúan en torno a (269, 433 y 1491 cm^{-1}). En algunos casos pudo caracterizarse tanto la presencia de atacamita ($\text{CuCl}_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$) como de ($\text{CuSO}_4 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$), desestimando su empleo como pigmento y argumentándose su presencia a la existencia de impurezas en el pigmento o a la degradación del mismo debido a procesos térmicos o biológicos [3].

En otras ocasiones, el verde es fruto de la mezcla del índigo y el oropimente amarillo o amarillo real, dando lugar al conocido *vergaute*, o bien, mediante el uso de verdigrís ($\text{Cu}[\text{CH}_3\text{COO}]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o resinato de cobre. Este último pigmento posee una caracterización compleja ($199, 1305, 1442, 1650, 2854$ y 2928 cm^{-1}), por lo que en ocasiones requiere de análisis complementarios [3].

Excepcional fue el hallazgo de verde esmeralda en un manuscrito persa del s.XVI, máxime cuando este pigmento sintético comenzó a emplearse a principios del s.XVIII.

Este hecho puede deberse a alguna intervención no documentada [5].

Los amarillos, que raras veces aparecen en estado puro, suelen obtenerse mediante el empleo de rejalgar ($\alpha\text{-As}_2\text{S}_3$), oropimente (As_2S_3) u ocre amarillo o goethita ($\alpha\text{-FeO}(\text{OH})$) cuyas bandas identificativas se sitúan a ($196, 225$ y 358 cm^{-1}), ($294,312$ y 355 cm^{-1}) y ($302, 390$ y 553 cm^{-1}) respectivamente. En el caso del primero, es frecuente encontrar pararejalgar ($\beta\text{-As}_2\text{S}_3$) como producto de alteración, si bien, en otras ocasiones, también llegó a ser utilizado como pigmento de color anaranjado. [3]

Finalmente, la paleta se completa con el empleo de blanco de plomo ($2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$) y negro carbón, caracterizados por bandas a 1048 y 1052 cm^{-1} y ~ 1345 y $\sim 1590 \text{ cm}^{-1}$.

Tras este análisis, debe tenerse en cuenta que las bandas referidas pueden diferir mínimamente de unos análisis a otros, especialmente en su intensidad, debido al empleo de diferentes láseres de excitación y la longitud de onda a la que operen. Así, mientras que en L. Burgio et R. J.H. Clark [2] se emplea un láser Nd:YAG a 1064 nm (más energético que el necesario cuando se opera con microRaman en la región visible), en Tanevske et al. [3], por ejemplo, se utiliza un láser He-Ne (632.8 nm). En la Fig. 1. y 2. puede observarse como la diferencia de bandas características para la lazurita y el bermellón es mínima, permitiendo en todo caso su caracterización. En algunas ocasiones, la diferencia del láser empleado es determinante para obtener el espectro del pigmento a analizar, así, mientras que en Tanevske et al. [3] se obtiene el espectro del azul de Prusia, en L. Burgio et R. J.H. Clark [2] el pig-

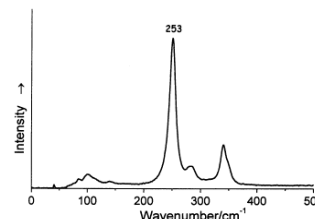
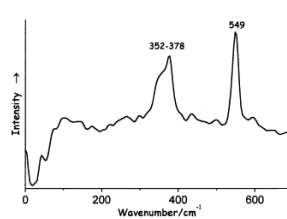
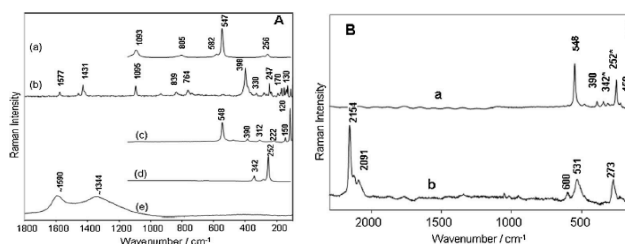


Fig. 1. Espectros Raman analizados por L. Burgio et R. J.H. Clark [2]



(A) Espectros Raman de lazurita (a); azurita (b); minio (c); bermellón (d) y negro carbón (e) procedentes del manuscrito MSA II 1 144. (B) Espectros Raman realizados a la mezcla de minio y bermellón(a) y al azul de Prusia del manuscrito MSA II 607.

mento no fue detectado.

Por otro lado, la paleta de color analizada no implica la

presencia de los pigmentos en estado puro. En este sentido, son numerosos los matices conseguidos por los iluminadores mediante sus mezclas y combinaciones, ganando en riqueza cromática los manuscritos. Así, además del *vergaut* antes citado, pueden encontrarse tonos rosados fruto de la mezcla de bermellón, minio y blanco de plomo, rojos y azules oscuros mediante la combinación de índigo y bermellón, naranjas (bermellón y oropimente),...

3. OTRAS TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS

Para dotar de una mayor legitimidad los resultados obtenidos con la espectroscopia Raman, siempre es aconsejable el empleo de otras técnicas complementarias que cumplan con los requisitos especificados al principio de este artículo. En este sentido, el empleo de XRF permite obtener la composición elemental de los pigmentos analizados, corroborando o complementando el análisis anteriormente realizado. Los espectros de fluorescencia muestran los picos característicos de los elementos químicos presentes en las muestras. De este modo, se confirma la presencia de bermellón al obtenerse una base de mercurio [7] o la presencia de oropimente amarillo (arsénico y sulfuro) en el *vergaut* [6].

En otras ocasiones, el empleo de otras técnicas permitirá incidir en la caracterización de aquellos pigmentos que el Raman no detecta. Un claro ejemplo lo podemos encontrar a la hora de analizar el pigmento dorado. Para este cometido suele optarse por el empleo de SEM-EDS, obteniéndose datos sobre la pureza del oro empleado en las iluminaciones. Así quedó demostrada la riqueza, en cuanto a materiales empleados, de determinados manuscritos islámicos y bizantinos del s.XVI, encontrándose, además de lazurita (pigmento costoso derivado del lapislázuli), el oro en estado puro, mientras que en otros casos era aleado con plata a diversas proporciones [3],[8].

Varios son los pigmentos analizados en los que los datos ofrecidos por el Raman no han llegado a ser concluyentes. Entre estos casos destacan las lacas. El empleo del carmín, colorante rojo procedente de quermes o de *rubia tinctorum*, presente en algunas iluminaciones, tuvo que ser analizado mediante SEM-EDS. Los resultados mostraban la presencia de calcio, aluminio, potasio y sulfuro sin poderse discernir entre ambas posibilidades [3]. Mediante FTIR pudo comprobarse que la carga empleada para la obtención de dichas lacas suele ser carbonato cálcico [7]. En Nastova et al. [8] se expone el caso de análisis con FTIR, previa recogida de muestra con un hisopo de algodón, corroborando la procedencia de *rubia tinctorum* del carmín analizado.

4. CONCLUSIONES

La idoneidad del empleo de la espectroscopia Raman para la caracterización de pigmentos en manuscritos iluminados ha quedado demostrada, siendo escasos los ejemplos en los que ha sido necesario recurrir a otras técnicas complementarias. Si bien es cierto que los pigmentos de elementos químicos puros, como el oro, no han sido detectables con esta técnica analítica, en otros casos, el em-

pleo de diferentes láseres más o menos enérgicos pueden posibilitar la obtención de espectros más o menos nítidos. En la actualidad, la amplia aplicación de esta técnica ha posibilitado la generación de bancos de datos con los que, no sólo comparar los espectros obtenidos, si no que permiten conocer la evolución de las paletas de color, y como, a lo largo de la historia, éstas se han ido modificando por diferentes coyunturas tales como el alto costo de determinados pigmentos, su toxicidad, etc.

REFERENCIAS

- [1] M. Aceto, A. Agostino, G. Fenoglio and M. Gulmini, "Non invasive analysis of miniature paintings: Protocol for an analytical protocol", *Spectrochimica Acta Part A: molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 91, pp. 325-359, 2012, doi: 10.1016/j.saa.2012.02.021
- [2] G. L. Burgio and R. J.H. Clark, "Library of FT-Raman spectra of pigments, minerals, pigment media and varnishes, and supplement to existing library of Raman spectra of pigments with visible excitation" *Spectrochimica Acta Part A*, 57, pp. 1491-1521, 2001.
- [3] V. Tanevska, I. Nastova, B. Minceva-Sukarova, O. Grupce, M. Ozcatay, M. Kavcic and Z. Jakovlevka-Spirovska, "Spectroscopic analysis of pigments and inks in manuscripts: II. Islamic illuminated manuscripts (16th-18th century)", *Vibrational Spectroscopy*, 73, pp. 127-137, 2014, doi: 10.1016/j.vibspec.2014.05.008
- [4] G. Borja-Becker, S. Ruiz-Moreno, A. López-Gil, R. Pérez-Pueyo and M.J. Soneira Ferrando, "Análisis no destructivo de obras de arte con espectroscopia Raman", *BURAN*, n.º.26, pp. 5-10, septiembre 2011.
- [5] V. S.F. Muralha, L. Burgio and R. J.H. Clark, "Raman spectroscopy analysis of pigments on 16-17th c. Persian manuscripts", *Spectrochimica Acta Part A: molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 92, pp. 21-28, 2012, doi: 10.1016/j.saa.2012.02.020
- [6] M. Aceto, A. Agostino, G. Fenoglio, P. Baraldi, P. Zannini, C. Hofmann and E. Gamillscheg, "First analytical evidence of precious colourants on Mediterranean illuminated manuscripts", *Spectrochimica Acta Part A: molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, pp. 235-245, 2012, doi: 10.1016/j.saa.2012.04.103
- [7] M. Manso, A. Le Gac, S. Longelin, S. Pessanha, J. C. Frade, M. Guerra, A. J. Candeias and M. L. Carvalho, "Spectroscopic characterization of a masterpiece: The Manueline foral charter of Sintra", *Spectrochimica Acta Part A: molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 105, pp. 288-269, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2012.11.110
- [8] I. Nastova, O. Grupce, B. Minceva-Sukarova, M. Ozcatay and L. Mojsoska, "Spectroscopic analysis of pigments and inks in manuscripts: i. Byzantine and post-Byzantine manuscripts (10-18th century)", *Vibrational Spectroscopy*, 68, pp. 11-19, 2013, doi: 10.1016/j.vibspec.2013.05.006
- [9] L. Burgio, R. J.H. Clark and R. R. Hark, "Raman microscopy and x-ray fluorescence analysis of pigments on medieval and Renaissance Italian manuscripts cuttings", *PNAS*, vol. 107, n.º. 13, pp. 5726-5731, March 30, 2010, doi: 10.1073/pnas.0914797107



Javier Becerra Luna recibió el título de Graduado en Conservación y Restauración de Bienes Culturales por la Universidad de Sevilla en 2014. Actualmente cursa el Máster de Técnicas de Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

Influencia de la actividad física sobre síntomas depresivos en adolescentes: revisión narrativa

Yasmin María Vieytes Arcomano

Resumen— Revisión narrativa que pretende conocer la influencia que tiene la actividad física sobre los síntomas depresivos en los adolescentes. Para ello se utilizaron diferentes bases de datos entre enero de 2005 hasta enero de 2015. Se seleccionaron un total de 15 artículos y se pudo llegar a la conclusión de que la actividad física puede llegar a ser un medio útil para prevenir los síntomas depresivos y disminuir estos en personas adolescentes que lo sufren.

Palabras Claves— Actividad física, Adolescentes, Síntomas depresivos, Salud mental, Revisión narrativa

1. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa, falta de autoestima, trastornos del sueño y/o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración [1], [2]. En su forma más grave, puede conducir al suicidio [2]. Teniendo en cuenta todos estos datos, es importante realizar este tipo de estudio ya que según la OMS la depresión es la principal causa de discapacidad y representa 1.000.000 de muertes por suicidio cada año, a nivel mundial [2].

Durante la depresión, el metabolismo cerebral se altera, los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina se descontrolan. La causa es la alteración del sistema de control de la hormona del estrés, la sobreactividad continua del sistema de esta hormona altera el metabolismo cerebral de tal manera que hace que la producción y disminución de los transmisores se descontrolen, reflejándose así en los sentimientos y pensamientos de la persona [1].

Conocido el problema que presenta la depresión y los mecanismos a través de los que actúa, se atenderá de forma específica a lo que concierne a la depresión en su incidencia en la etapa adolescente, en cuyo inicio se suelen dar los primeros episodios diagnosticados de este trastorno [3]. Según el U.S. Department of Health and Human Services [4], la incidencia de la depresión en adolescentes entre 12-17 años era del 8%.

A pesar de la naturaleza multifactorial de esta patología, hay indicios de que algunos tales como la práctica de actividades-físico deportivas podrían contrarrestar sus efectos y actuar como protección en los adolescentes [5]. Por un lado, a nivel psicológico, el ejercicio puede contribuir a mejorar la autoestima, dado que proporciona una mejor imagen del propio cuerpo y

mayor eficacia en su uso para diversas actividades. Por otro, a nivel neuroquímico, la depresión puede ser el resultado de bajos niveles de ciertos neurotransmisores en el hipotálamo. El ejercicio puede compensar en parte este efecto al incrementar la producción de norepinefrina [6].

2. OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión narrativa fue investigar el impacto de la actividad física sobre los síntomas depresivos en los adolescentes.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para poder realizar esta revisión narrativa se buscaron artículos originales en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Scopus y SPORTdiscus. El periodo de cobertura de los artículos se corresponde con las fechas entre enero de 2005 hasta enero de 2015. Se utilizaron distintas combinaciones de las siguientes palabras clave: physical activity, exercise, adolescent, youth, teenager, depressive symptoms, depression.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los artículos científicos:

- Que hayan sido publicados desde enero de 2005 hasta enero de 2015
- Que hayan sido escritos en inglés o español
- Que la muestra estuviera comprendida entre 11-17 años
- Que hayan tenido relación con la actividad física y la depresión en adolescentes
- Que se trate de estudios trasversales, longitudinales o de intervención
- No habrá criterios de exclusión en relación con el origen étnico

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los artículos científicos que aun cumpliendo los criterios de inclusión antes mencionados

- Que no haya sido publicados en revistas con revisión anónima por pares
- Que no se trate de un artículo original

Para gestionar aquellos estudios que cumplieron los criterios de evaluación y respetaron los de exclusión, se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley (Mendeley Ltd, Londres, Reino Unido).

4. RESULTADOS

El proceso de selección de los artículos elegidos para la revisión narrativa se muestra en la siguiente figura:

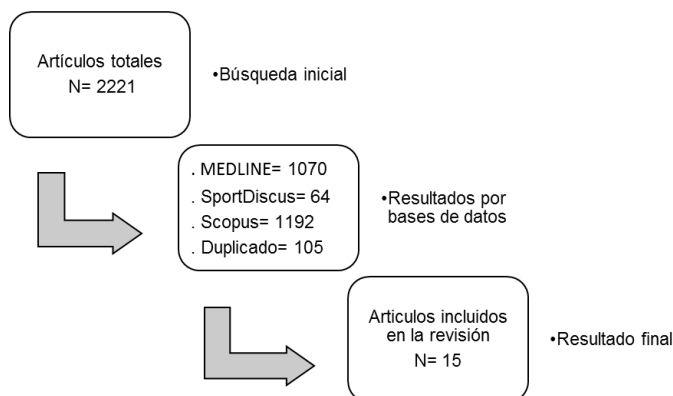


Fig. 1. Proceso de selección de artículos

Un total de 15 artículos fueron seleccionados para esta revisión narrativa. Tres de los 15 artículos fueron estudios de intervención, cinco correspondieron a estudios transversales y otros 5 estudios longitudinales. Además, dos artículos contemplaron un diseño tanto longitudinal como transversal (si desea conocer la referencia concreta de estos 15 artículos, por favor contacte con la autora).

5. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de la actividad física sobre los síntomas depresivos en la población adolescente. Alrededor de 26000 sujetos de diferentes países y edades fueron incluidos en los estudios seleccionados.

Los estudios transversales y longitudinales analizados presentaron resultados variados. La mayoría de los trabajos transversales coincidieron en la existencia de una asociación negativa entre la actividad física y los síntomas depresivos. Sin embargo, otros sugieren necesidad de estudios longitudinales para corroborar los resultados. No obstante, por la naturaleza no experimental de los estudios transversales, cabe destacar que sus resultados pueden estar influenciados aún en mayor medida por variables contaminantes, al haberse realizado una única medición en cada uno de ellos. Aun así, este tipo de estudios permiten trabajar con muestras de grandes dimensiones, por lo que nos ayudan a conocer relaciones entre variables y anticipar posibles efectos de la actividad física sobre la depresión. No obstante, diseños de naturaleza experimental serían necesarios para poder hablar de evidencia científica sobre dichos efectos.

En referencia a los estudios longitudinales, aunque la mayoría de ellos coinciden en los resultados positivos que tiene la actividad física sobre los síntomas depresivos,

otros autores no han encontrado una asociación entre estas variables. Este tipo de estudios, al obtener datos del mismo grupo de personas/población, a lo largo del tiempo, permiten una elaboración de datos más objetivos que los mencionados anteriormente, aunque se deberían aconsejar para conseguir información más detallada y objetiva, por lo tanto, es necesario la realización de estudios de intervención.

Los tres estudios de intervención analizados en esta revisión contemplaron una mejora de los síntomas depresivos después del periodo de entrenamiento. Todos realizaron ejercicios de capacidad aeróbica entre 3 y 5 días a la semana de 30 a 50 minutos por sesión, en un periodo de 8-12 semanas. Además, uno de estos estudios comparó los resultados a través de un grupo de intervención mediante la realización de ejercicio y otro grupo de intervención mediante estiramientos. Ambos obtuvieron mejoras, aunque el grupo que realizó ejercicios de capacidad aeróbica las manifestó más rápido. Esto sugiere que determinadas cargas de ejercicio físico, especialmente el de naturaleza cardiorrespiratoria, puede influir de forma positiva en los neurotransmisores que influyen en los síntomas depresivos. Otra posible explicación es que dichas mejoras hubiesen ocurrido por el simple hecho de que los adolescentes que participaron en la intervención pertenecieron a un grupo social que posibilitó las relaciones entre iguales.

Por norma general se considera que la población femenina es menos activa que la masculina, por eso, el que esta población aumente su nivel de actividad puede provocar un mayor cambio que en el género masculino ya que la diferencia de actividad física realizada es mayor. La imagen personal y el sentirse bien con uno mismo son algunos de los factores que pueden asociarse con esta patología, ya que una mala imagen de sí mismo, falta de estima y confianza pueden aumentar la probabilidad de desarrollar síntomas depresivos. Base a ello, podemos hipotetizar que un mismo estímulo de actividad física pueda disminuir en mayor medida los síntomas depresivos en el grupo menos activo y con mayor incidencia de estos síntomas. No obstante, cabe destacar que no existe evidencia clara de que se den diferencias de sexo en esta relación.

6. CONCLUSIONES

La actividad física siempre que se practique de forma regular puede disminuir las probabilidades de sufrir depresión en adolescentes y reducir estos índices en sujetos con síntomas depresivos mediante propuestas de intervención. Aun así hay que tener en cuenta que la práctica de actividad física por sí misma no es un tratamiento que pueda eliminar la incidencia y daños de la enfermedad, sí que ha demostrado ser un mecanismo de prevención ante la depresión y parte de su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer la oportunidad de publicar

esta revisión narraba en la Revista Moleqla a su profesor y tutor de Trabajo Fin de Grado, Alberto Grao Cruces, ya que sin su implicación y correcta ayuda esto no hubiera sido posible.

REFERENCIAS

- [1] Keck, M. E. "La depresión" http://www.depression.ch/documents/depressionen_es_neu.pdf. 2010.
- [2] World Health Organization. "Depression. Fact Sheet", <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. 2012
- [3] N. Stavrakakis, P. De Jonge and A.J. Oldehinkel, "Bidirectional prospective associations between physical activity and depressive symptoms. The TRAILS study", *Journal of Adolescent Health*, vol. 50, pp. 503-508, May 2012.
- [4] U.S. Department of Health and Human Services. *Physical activity guidelines for Americans*. Washington, 2008.
- [5] E. Herrera-Gutiérrez, D. Brocal-Pérez, D. Mármol Sánchez and J. Rodríguez Dorantes, "Relación entre actividad física, depresión y ansiedad en adolescentes", *Cuadernos de psicología del deporte*, pp. 31-37, 2012
- [6] H. Taras, "Physical activity and student performance at school". *The Journal of School Health*", vol.50, pp. 214-218, Aug 2005.



Yasmin Maria Vieytes Arcomano finalizó sus estudios de Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad de Cádiz en el año 2015. Actualmente está cursando el Máster en Profesorado de Educación Secundaria Obligatoria y Bachillerato, Formación Profesional y Enseñanza de Idiomas en la misma Universidad.

Síntesis de Metal-Organic Frameworks

Ángela Briz Fuentes

Resumen— Los Metal-Organic Frameworks son materiales híbridos, cristalinos y porosos. Estos materiales poseen una enorme versatilidad, por lo que las distintas técnicas de síntesis juegan un papel fundamental en la obtención de la estructura apropiada, dentro del vasto número de posibilidades sintéticas.

Palabras Claves— MOF, síntesis, modificación, post-síntesis.



1. INTRODUCCIÓN

Los metal-organic frameworks (MOFs) son materiales cristalinos híbridos, constituidos por un metal y un ligando orgánico (Fig. 1). Este grupo de materiales, descrito por primera vez en 1999 por Yaghi [1], destaca por su estabilidad y elevada porosidad, y presenta gran versatilidad, tanto desde el punto de vista sintético como de aplicación.

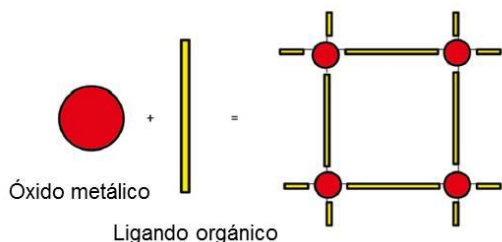


Figura 1. Ejemplo genérico de la formación estructural de un MOF.

2. TIPOS DE SÍNTESIS DE MOFS

La definición de MOF es engañosamente sencilla, ya que podría hacernos pensar que basta con mezclar sus dos componentes (el catión metálico y el ligando orgánico) para que se forme la estructura deseada, pero esta definición esconde múltiples desafíos. La síntesis de MOFs es un proceso extremadamente complejo en el que intervienen numerosos factores, como la temperatura, la presión, el disolvente empleado, la concentración y pureza de los reactivos, el pH, el uso de aditivos, etc [2]. Todos estos factores, junto a la diversidad de combinaciones posibles a la hora de elegir tanto el catión metálico como el ligando orgánico, hacen que sea muy difícil diseñar una síntesis y predecir,

a priori, las condiciones óptimas para llevarla a cabo, incluso basándose en condiciones previamente descritas en la bibliografía.

La síntesis más ampliamente usada en la bibliografía es la hidro/solvotermal, de la que se han hecho numerosas modificaciones encaminadas, principalmente, al control del tamaño para obtener nanoMOFs. A continuación se describen esta síntesis y sus principales modificaciones.

2.1. Hidro/solvotermal

Esta denominación agrupa una serie de técnicas que se realizan en disolución y bajo condiciones controladas de presión y temperatura. Se mezclan los componentes en un disolvente, agua (en la síntesis hidrotérmica) o un disolvente orgánico (en la síntesis solvotérmica), y se calienta la mezcla por encima del punto de ebullición del disolvente en un recipiente hermético y resistente a la presión. El aumento de la temperatura y de la presión deben ser lentos [2].

Además de la temperatura (y, por tanto, la presión), en esta síntesis influyen otros parámetros tales como el tiempo de reacción, la relación estequiométrica de los reactivos, el pH y/o la incorporación de aditivos. Entre los aditivos más habituales se encuentran el ácido acético, el ácido hidroxibenzoico, las pirimidinas, el hidróxido sódico, el hidróxido amónico y polímeros o surfactantes. Los aditivos desempeñan un papel muy importante en la síntesis, especialmente en la hidrotérmica, en la que favorecen la disolución del ligando orgánico en medio acuoso. Además, los aditivos pueden modificar, si es necesario, el estado de oxidación de los reactivos, el pH del medio, etc [3].

2.2. Asistida por microondas

Consiste en una síntesis Hidro/solvotermal en la que el calentamiento se realiza mediante microondas. El calentamiento por microondas tiene la ventaja de disminuir el tiempo de reacción, aumentando la eficiencia de la síntesis [4]. Los parámetros más importantes a modificar en esta técnica son los tiempos de reacción, la temperatura y la potencia del equipo.

Cabe destacar que en diversos estudios recientes, en los que se ha comparado la síntesis hidro/solvotermal clásica con la asistida por microondas, se ha llegado a la conclusión de que esta última es más adecuada cuando se persigue obtener nanoMOFs (Fig. 2), ya que favorece el proceso de nucleación frente al de crecimiento de los cristales, con rendimientos satisfactorios [4,5].

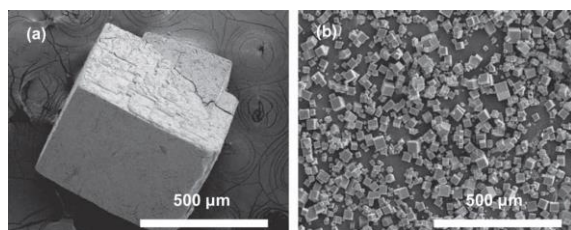


Figura 2. Imágenes de microscopía electrónica de barrido de un MOF (MOF-5) obtenido mediante síntesis por calentamiento convencional (a) y síntesis asistida por microondas (b) [4].

2.3. Sonoquímica

Este método de síntesis es uno de los más recientemente desarrollados y, como el anterior, es otra variante del método hidro/solvotermal. El calentamiento se realiza mediante sonicación, que produce la formación y colapso de burbujas en la disolución (cavitación acústica), y genera “puntos calientes” en los que se alcanzan temperaturas y presiones muy elevadas, además de una alta movilidad de las moléculas en la disolución. En definitiva, las burbujas generadas en la cavitación actúan como nanoreactores de alta energía que aceleran la nucleación y favorecen la formación de nanoMOFs [2,4]. El tamaño de los cristales se puede modificar mediante el uso de aditivos que inhiban el crecimiento, variando la estequiometría o el binomio tiempo-temperatura.

2.4. Microemulsiones en fase reversa

Este método permite reducir el tamaño de las estructuras obtenidas a la nanoescala, al realizar la reacción en el interior de una micela inversa. Aunque esta técnica permite controlar el tamaño de las estructuras obtenidas, presenta rendimientos menores que los de la síntesis hidrotermal clásica. Además, otro factor limitante en la aplicación de esta técnica es que los compuestos que forman la micela generalmente no son biocompatibles, por lo que sus aplicaciones biomédicas se ven limitadas [2,4,5].

2.5. Por presión autógena

Supone una variante sencilla y económica de la síntesis hidro/solvotermal, en la que no se emplea un recipiente especialmente preparado para soportar presiones elevadas y, por tanto, no se pueden alcanzar temperaturas elevadas. La reacción se lleva cabo en un recipiente cerrado (por ejemplo, un matraz de fondo redondo tapado con un septum), que permite calentar la muestra a temperaturas ligeramente superiores al punto de ebullición, como en una olla a presión. El inconveniente de esta técnica es que al no poder alcanzar temperaturas tan elevadas como en la síntesis clásica, no siempre se obtiene el producto deseado, además los tiempos de reacción son mayores. Por otra parte, se puede ejercer cierto control sobre el tamaño de los cristales obtenidos mediante el uso de aditivos y controlando el tiempo de reacción, al igual que en la síntesis clásica [6].

2.6. Mecanoquímica

A diferencia de los métodos anteriores, esta síntesis se lleva a cabo en ausencia de disolvente, mezclando los reactivos en un molino de bolas. Esta técnica conduce, por el momento, a peores resultados que las anteriores en lo que se refiere al control del tamaño y topología de las estructuras obtenidas [4].

3. MODIFICACIONES POST-SÍNTESIS

Las modificaciones post-síntesis pueden ampliar aún más las aplicaciones de los MOFs, al introducir nuevos

grupos funcionales con propiedades adicionales (Fig. 3).

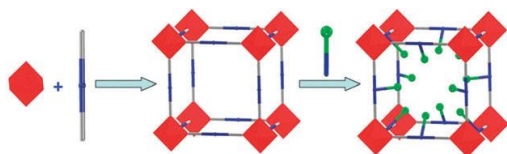


Figura 3. Esquema sobre el concepto de modificación post-síntesis [7].

La principal ventaja es la diversificación de la funcionalidad de la estructura, extendiéndola más allá de la aportada por los propios componentes del MOF. La modificación esquematizada en la Fig. 3 permite aportar selectividad a un MOF en procesos adsorción y separación, ya que la cavidad que conforma los poros se puede revestir con grupos funcionales que promuevan la adsorción de determinados compuestos frente a otros.

Las modificaciones post-síntesis no se limitan al interior de las cavidades de la estructura, sino que también se pueden realizar sobre la superficie externa de la estructura y, además, la unión del MOF a las moléculas elegidas para ampliar su funcionalidad se puede realizar tanto por enlace covalente como por interacciones intermoleculares, ampliando aún más las posibilidades que esta técnica ofrece. Las modificaciones post-síntesis en superficie han abierto una puerta hacia la optimización de plataformas de direccionamiento en aplicaciones biomédicas basadas en MOFs biocompatibles y multifuncionales. En estos casos se cargan los poros del MOF con el fármaco, y se funcionaliza su superficie con ligandos (por ejemplo anticuerpos dirigidos a un receptor específico) que promueven el reconocimiento molecular y, por tanto, el direccionamiento a una diana celular específica (receptor) [7,8].

4. TÉCNICAS DE SIMULACIÓN

Las técnicas de simulación computacional han conseguido predecir la estructura de algunos MOFs con gran exactitud. En estas técnicas se evalúan las diferentes conformaciones y polimorfismos, así como la probabilidad de que ocurra la reacción basándose en las condiciones de síntesis, lo que permite, hasta cier-

to punto, predecir la estructura que se va a obtener. La capacidad de anticipación de estas técnicas de simulación se está convirtiendo en un gran apoyo al sector experimental, al permitir estimar la estructura final y la dimensión de los poros, e incluso anticipar el comportamiento en medio fisiológico [5].

5. CONCLUSIONES

Los MOFs son estructuras complejas por su enorme versatilidad química que aumenta con las modificaciones post-síntesis. Las distintas técnicas de síntesis contribuyen a mejorar los resultados favoreciendo la obtención del tamaño y morfología buscada. Las técnicas de simulación son especialmente fundamentales para predecir la morfología de la estructura.

REFERENCIAS

- [1] H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe and O. M. Yaghi, "Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework", *Nature*, vol. 402, pp.276-279, Sept 1999, doi:10.1038/46248.
- [2] G. Férey, "Hybrid porous solids: past, present, future", *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, pp.191-214, Sept 2007, doi: 10.1039/B618320B.
- [3] A. Ranft, S.B. Betzler, F. Haaseab and B.V. Lotsch, "Additive-mediated size control of MOF nanoparticles". *Cryst.Eng.Comm.*, vol. 15, pp. 9296-9300, Jul 2013, doi: 10.1039/C3CE41152D.
- [4] S.T. Meek, J.A. Greathouse and M.D. Allendorf, "Metal-organic Frameworks: A Rapidly Growing Class of Versatile Nanoporous Materials". *Adv. Mater.*, vol. 23, pp. 249-267, Oct 2010, doi: 10.1002/adma.201002854.
- [5] P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P.K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur *et al*, "Metal-organic Frameworks in Biomedicine". *Chem. Rev.*, vol. 112(2), pp. 1232-1268, Dec 2011, doi: 10.1021/cr200256v.
- [6] E. Morán Miguélez and M.A. Alario y Franco, "Materiales inorgánicos bajo presión", *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, vol. 2, pp. 5-15, 2002, ISSN: 1575-3417.
- [7] Z. Wang and S.M. Cohen, "Postsynthetic modification of metal-organic frameworks", *Chem.Soc.Rev.*, vol. 28, pp.1315-1329, Jan 2009, doi: 10.1039/B802258P.
- [8] M. Schlesinger, S. Schulze, M. Hietschold and M. Mehring, "Evaluation of synthetic methods for microporous metal-organic frameworks exemplified by the competitive formation of [Cu₂(btc)₃(H₂O)₃] and [Cu₂(btc)(OH)(H₂O)]", *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 132, pp. 121-127, Jul 2010, doi: 10.1016/j.micromeso.2010.02.008.

Ángela Briz Fuentes recibió el título de Graduada en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad Pablo de Olavide en 2014, obtuvo el Máster en Ciencia y Tecnología por la UNED en 2015. Desde 2013 forma parte del Grupo de Investigación en Nanotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.



Nanopartículas y ARN de interferencia como posible herramienta para la erradicación del virus de la Hepatitis C

Belén Sánchez Llopis

Resumen— El ARN de interferencia es un mecanismo fundamental que interviene en la regulación génica. Los investigadores han asociado esta estructura a una secuencia de oligonucleótidos de ADN, generando un formato estructural poco convencional que ofrece una serie de ventajas en comparación con las estructuras clásicas del ARN de interferencia, como el perfeccionamiento de la liberación intracelular y la mejora del silenciamiento en la expresión génica. A partir de este concepto, se ha desarrollado una nueva estructura definida como ARN interferente tripodal, un formato que puede inducir el silenciamiento simultáneo de múltiples genes diana con una mejorada potencia. Los datos obtenidos en estudios de nanopartículas específicamente diseñadas para el tratamiento de la Hepatitis C han demostrado unos sorprendentes resultados de eficacia (una disminución mayor al 99% de los niveles de ARN vírico), de potencia, de liberación y de toxicidad en ratones y en cultivos celulares hepáticos. Este nuevo enfoque tiene un gran potencial para llegar a ser una herramienta útil en la genómica funcional y en enfermedades relacionadas con la expresión de proteínas, como infecciones virales y cáncer.

Palabras Claves— Nanopartículas, Nanozima, ARN de interferencia, Virus de la Hepatitis C.



1. INTRODUCCIÓN

El virus de la Hepatitis C (HCV) es la principal causa de enfermedades hepáticas tales como la hepatitis crónica, la cirrosis y el cáncer de hígado. Más de 120 millones de personas están infectadas con este virus en todo el mundo. El HCV es un virus ARN (+) del cual existen siete genotipos y numerosos subtipos que se encuentran distribuidos por todo el mundo [1].

Actualmente la terapia estándar que se utiliza elimina el virus en el 50% de los pacientes. No obstante, no es una terapia específica para este virus [2].

Recientemente, las respuestas antivirales frente al virus causante de la Hepatitis C han mejorado para ciertos genotipos, gracias a agentes antivirales directos como el interferon- α y la ribavirina. Sin embargo, la velocidad a la que están apareciendo variantes del virus resistentes a estos tratamientos se está convirtiendo en un gran problema. En ausencia de terapias efectivas, se hacen necesarias de manera urgente terapias antivirales específicas [3].

Una de las estrategias que se están desarrollando para combatir este virus, minimizando la aparición de resistencias, es la combinación de ARN de interferencia (ARNi) y nanopartículas que forman una estructura llamada nanozima. Esta novedosa herramienta ha demostrado unos resultados sorprendentes y posee una potente actividad antiviral.

2. ARN DE INTERFERENCIA: QUÉ ES Y CÓMO

FUNCIONA

En los procesos de señalización celular, el ARNi es un pequeño fragmento de ARN de doble cadena de 22 nucleótidos que se incorpora a un complejo multiproteico, denominado RISC. Este complejo multiproteico tiene como función la regulación de la expresión proteica, es decir, impide la traducción del ARNm para obtener proteínas. Su activación se produce sólo si RISC detecta despareamiento de las hebras de ARNi.

El mecanismo de acción del complejo RISC se inicia con la unión a la hebra antisentido del ARNi que utiliza como guía para seleccionar el ARNm complementario a la hebra antisentido. A continuación RISC promueve el corte del ARNm, que lleva a cabo mediante su actividad endonucleasa, y su posterior destrucción, provocando así, la supresión de la expresión del gen de interés (knockdown).

Desde un inicio hubo una gran expectación por las infinitas aplicaciones intracelulares que se podrían llevar a cabo mediante la tecnología del ARNi, ya que utiliza un mecanismo dirigido que da lugar a un silenciamiento específico de la expresión.

2.1. ¿Por qué elegir el Virus de la Hepatitis C?

En un primer momento se eligió HCV como modelo para evaluar la función y la eficacia de esta herramienta en el silenciamiento de la expresión de genes y en la supresión de la replicación viral [2]. Estos avances han permitido el estudio en otros virus y enfermedades. En el caso particular del HCV existe una región no traducida (5'NTR) del ARN que está altamente conservada en los siete genotipos del HCV [2]. En esta región se encuentra una impor-

Con el objetivo de mejorar las características de la estructura anterior se desarrolló un modelo tripodal, denominado ARN de interferencia tripodal (ARNit), en el que se asociaron por complementariedad tres fragmentos de ADN de longitud similar (32-40 nucleótidos) [7].

Tras diversos estudios se concluyó que :

- Al asociar la estructura tripodal con un polímero de polietilenimina (PEI) se observó un aumento de tres niveles de la liberación intracelular en comparación con la asociación de la estructura convencional y el polímero. Además, la liberación intracelular era significativamente menor sin el polímero.
- En experimentos *in vivo*, la estructura tripodal podía inducir el silenciamiento de múltiples dianas con una eficacia mejorada en comparación con la estructura convencional.

Para conseguir una liberación específica en el hígado, se modificó el polímero PEI, adicionándole moléculas de Galactosa, obteniendo un polímero modificado con Galactosa (PEI-GAL). Éste es reconocido por los receptores ASGP localizados en el hígado, por lo que se produce la entrada en la célula mediada por receptor y una liberación dirigida [7].

Tras diversos estudios se corroboró que la liberación intracelular al utilizar el polímero modificado y la estructura tripodal mejoraba sustancialmente, por el contrario, al añadir el polímero modificado a la estructura convencional la mejora era mínima en células hepáticas (Fig.2).

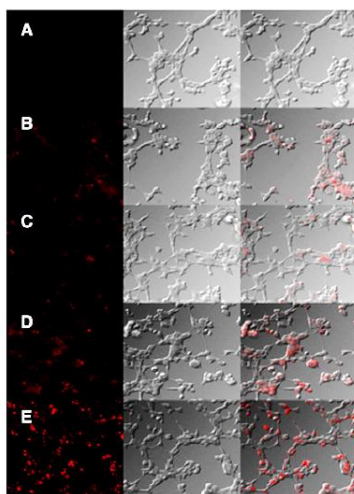


Fig. 2. Estudio de la captación celular de ARNi clásico/ARNit con PEI-GAL en células hepáticas Hep3B. A través de las imágenes obtenidas por microscopía de fluorescencia tras 3 horas de incubación con ARNi clásico/ARNit marcado (Cy3) asociado al polímero PEI o PEI-GAL en suero. Modos canal Cy3 (panel de la izquierda), DIC (panel del medio) y solapamiento de imágenes para la visualización (panel de la derecha). A: control con células sin tratar. B: complejo ARNi-PEI. C: complejo ARNi-PEI-GAL. D: complejo ARNIt-PEI. E: complejo ARNIt-PEI-GAL [7].

Actualmente se siguen estudiando la combinación de distintos ARN interferentes y polímeros, pero indudablemente la estructura tripodal es mucho más efectiva en la

liberación intracelular, en comparación con la estructura clásica del ARNi incluso en condiciones *in vivo*, lo que podría significar que estamos muy próximos al tratamiento eficaz de la Hepatitis C [7].

5. CONCLUSIONES

Estos resultados muestran que esta nanozima tiene el potencial para convertirse en una herramienta muy útil en la genómica funcional y en el tratamiento de enfermedades en las que la expresión de una proteína puede tener consecuencias clínicas, como en infecciones virales y cáncer.

No obstante, para ello se requiere conocer un gran repertorio de secuencias y moléculas que puedan mejorar la potencia, la eficacia y la especificidad de la formulación.

REFERENCIAS

- [1] M. A. Shaheen, M. Idrees., "Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease", *World Journal of Hepatology*, vol. 7, no. 3, pp. 616-627, March 2015, doi: 10.4254/WJH.V7.I3.616.
- [2] Z. Wanga, H. Liub, S. H. Yanga, T. Wanga, C. Liub, Y. C. Caoa, "Nanoparticle-based artificial RNA silencing machinery for antiviral therapy", *PNAS*, vol. 109, no. 31, pp. 12387-12392, July 2012, doi:10.1073/pnas.1207766109/-/DCSupplemental.
- [3] P.K. Chandra1, A. K. Kundu, S. Hazari1, S. Chandra, L. Bao, T. Ooms, G. F. Morris, T. Wu, T. K. Mandal, S. Dash, "Inhibition of Hepatitis C Virus Replication by Intracellular Delivery of Multiple siRNAs by Nanosomes", *The American Society of Gene & Cell Therapy*, vol. 20 no. 9, pp. 1724-1736, September 2012, doi: 10.1038/mt.2012.107.
- [4] Dawen Dong, Wei Gao, Yujie Liu, Xian-Rong Qi, "Therapeutic potential of targeted multifunctional nanocomplex co-delivery of siRNA and low-dose doxorubicin in breast cancer", *Cancer letters*, vol., Issue 2, pp. 178-186, April 2015, doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.011
- [5] J. Torrecilla, A. Rodríguez-Gascón, M. A. Solinís, A. del Pozo-Rodríguez, "Lipid Nanoparticles as Carriers for RNAi against Viral Infections: Current Status and Future Perspectives," *Bio-Med Research International*, vol. 2014, Article ID 161794, 17 pages, August 2014. doi:10.1155/2014/161794
- [6] P. Corbeau, "Interfering RNA and HIV: Reciprocal Interferences". *PLoS Pathogens*, vol. 4, Issue 9, Febrero 2008, doi: 10.1371/journal.ppat.1000162.
- [7] S. Sajeesh et al., "Efficient intracellular delivery and multiple-target gene silencing triggered by tripodal RNA based nanoparticles: A promising approach in liver-specific RNAi delivery", *Journal of Controlled Release*, vol. 196, pp. 28-36, September 2014, doi:10.1016/j.jconrel.2014.09.016



Belén Sánchez Llopis Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en 2014. Actualmente cursa el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.

Síntesis y aplicaciones de los nanocristales de celulosa

Samuel Corona Corrales

Resumen – Los nanocristales de celulosa constituyen un material muy resistente (similar al acero) y con unas propiedades fisicoquímicas de gran interés. Su obtención puede llevarse a cabo a partir de la biomasa vegetal sobrante de otras industrias, o bien, a partir de cultivos bacterianos a gran escala, siendo en cualquier caso un proceso sencillo y económico. La modificación y el acondicionamiento de estos nanocristales hacen posible su empleo en campos como la mecánica, la biomedicina y la ingeniería de materiales.

Palabras Clave – Nanocelulosa, Hidrólisis ácida, Nanocompuestos, Biodegradable, Nanocristales.

1. INTRODUCCIÓN

Está más que justificado el interés de fabricar distintos materiales y sustancias químicas a partir de biomasa renovable, ya que así obtendríamos compuestos biodegradables que reducirían drásticamente la contaminación derivada de la producción y de la combustión de los materiales sintetizados en la industria a nivel global.

Dentro de las fuentes de biomasa renovable existentes, la de mayor abundancia y disponibilidad (prácticamente inagotable) es la celulosa, por lo que ésta constituye una gran alternativa frente al aumento de la demanda de productos que sean biocompatibles y respetuosos con el medio ambiente.

Casi desde el amanecer de los tiempos la celulosa ha sido utilizada como fuente de energía, ya sea en forma de madera o de fibras vegetales, y su uso se extendió aún más durante el siglo pasado, lo que se refleja en el elevado número de industrias textiles, agrícolas y papeleras existentes.

Actualmente, la industria se está volcando en la fabricación de derivados celulósicos que tengan aplicaciones en el campo de la ingeniería. Este papel puede ser desempeñado por las subunidades básicas que componen la propia celulosa: los nanocristales de celulosa (NCC).

Dicho material compondría una buena base sobre la que crear una nueva industria de compuestos poliméricos, ya que posee una densidad muy baja, una

superficie efectiva elevada, la capacidad de añadir grupos funcionales a dicha superficie para otorgarle reactividad y, además, posee la capacidad de degradarse a mayor velocidad en medio acuoso que la celulosa no nanocristalina y que otras nanopartículas, como los fullerenos o los nanotubos de carbono, que directamente no se degradan en este tipo de medio.

Las ventajas del empleo de NCC frente al de su forma macroscópica no sólo se basan en mejores propiedades, tanto físicas como químicas (por ejemplo, su mayor biocompatibilidad y capacidad de biodegradación), sino que al encontrarse en la escala nanométrica, poseen propiedades únicas de las que se puede sacar un gran provecho [1].

2. OBTENCIÓN DE NCC

Es posible obtener NCC a partir de plantas, bacterias, algas y animales acuáticos, como las ascidias. Estos últimos dan lugar a NCC de una elevada cristalinidad y calidad, aunque su uso no está tan extendido debido al elevado coste de su recolección [2].

La producción de NCC se suele hacer en dos etapas principales, pretratamiento e hidrólisis ácida (Fig.1) subdivididas a su vez en varios pasos, como veremos a continuación.

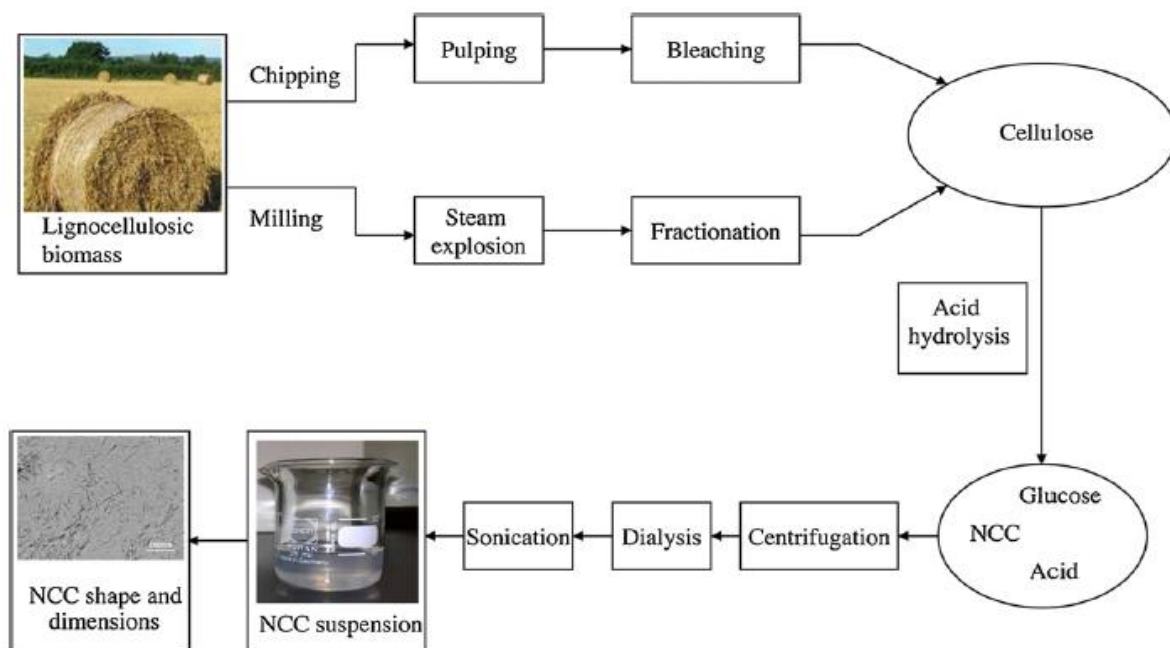


Fig. 1: Esquema de los pasos necesarios para producir NCC a partir de biomasa vegetal.

2.1. Pretratamiento de la biomasa obtenida

Se realiza sobre biomasa de tipo lignocelulósica con el fin de aislar las fibras de celulosa. Cuando se parte de madera y materia vegetal se llevan a cabo procesos propios de la industria papelera, los cuales consisten en un tratamiento de despulpado químico de dicha biomasa, previamente fragmentada. Este proceso termina solubilizando y eliminando la lignina y la hemicelulosa presentes, y blanqueando la parte restante con sustancias oxidantes.

Durante el despulpado de la madera, esta se somete a un baño de vapor a 200-270°C y a 15 bares de presión. Este proceso es capaz de aislar las moléculas de celulosa dejándolas intactas [1].

2.2. Hidrólisis

La extracción de NCC a partir de las fibras de celulosa se lleva a cabo mediante una hidrólisis con ácido sulfúrico (H_2SO_4), cuya duración influye directamente en el tamaño de las partículas y la carga neta superficial de las mismas. A lo largo de dicha hidrólisis, la parte amorfa (no cristalina) de estas fibras es hidrolizada, ya que las regiones cristalinas son más resistentes a la acción del ácido.

Luego se diluye la mezcla con agua para detener la hidrólisis y se realiza una diálisis para eliminar los restos de ácido que pudiesen quedar. Finalmente, para formar una dispersión estable y uniforme con los nanocristales, se recurre al baño de ultrasonidos y después, a un secado de la suspensión con el objetivo de concentrar los NCC [1].

2.3. Mejora de la síntesis de NCC

Los intentos para optimizar el proceso de extracción de NCC han sido numerosos y se han centrado principalmente en la reducción del coste y el aumento

de la producción de NCC empleando la menor cantidad de biomasa posible. Entre ellos, cabe destacar el empleo de biomasa residual procedente de otras industrias, como la agroalimentaria. En este sentido se han llegado a obtener fibras de celulosa más finas mediante el empleo de bacterias manipuladas genéticamente, usando como biomasa hojas de piña (una de las mejores fuentes), hierba, raíces, paja de trigo y de arroz, fibras de coco o piel de uva "chardonnay" [1].

Otro factor susceptible de mejora es el rendimiento de la hidrólisis ácida. Un estudio al respecto [3], estableció que el rendimiento más elevado (>40 %) se conseguía aumentando levemente la cantidad de H_2SO_4 en la disolución (hasta un 65 % p/p), y acortando la duración de la hidrólisis a 5 minutos. Los NCC resultantes tenían una cristalinidad por encima del 80 %, además, el H_2SO_4 le transfirió grupos sulfato a la superficie de dichos nanocristales que le otorgaron carga negativa y estabilidad en suspensión acuosa (evitando la floculación).

Recientemente se ha propuesto un método de obtención, mediante oxidación, de NCC carboxilados (c-NCC), el cual consiste en someter la fuente de celulosa directamente a una oxidación a 60°C con persulfato amónico, lo que da lugar a c-NCC de un tamaño poco polidisperso. Esta técnica representaría un buen sustituto de la hidrólisis ácida mencionada anteriormente, ya que aquí se prescinde de las etapas previas de aislamiento de celulosa desde su fuente original. Por su parte, la hidrólisis enzimática no ha demostrado ser una gran alternativa debido a que da como resultado una mezcla de NCC con microfibras de celulosa (MFC) [1].

Por último, la etapa de secado, puede conducir a la formación de agregados y, por tanto, a la pérdida de los NCC. Las conclusiones de otro estudio [4] afirman que el secado por pulverización en spray es más

reproducilbe y permite controlar mejor el tamaño de los cristales que el secado en horno y el secado por congelación (o liofilización).

3. APLICACIONES DE LOS NCC

3.1. Mejora de las propiedades mecánicas de nanocomposites

Constituye una de las aplicaciones más comunes en la industria. Uno ejemplo de ella es el empleo de NCC como relleno de nanocomposites basados en almidón, ya que les aporta una mayor resistencia. En concreto favorece la resistencia a la tracción, el módulo de Young (que determina el comportamiento de un material elástico en función de la fuerza aplicada) y la elongación hasta ruptura [1].

3.2. Aplicaciones que hacen uso de la función barrera de los NCC en nanocompuestos

La función barrera consiste en la capacidad de los NCC de aislar frente a diversas sustancias, algunas de ellas nocivas [1]. Dicha función está muy arraigada dentro de la industria, por ejemplo, en la separación de metales tóxicos del resto de desechos industriales de los que proceden; en la mejora del biometano, o en el sector del embalaje. En este último ha aumentado la demanda de materiales biodegradables y poco procesados; sobre todo los envoltorios de los alimentos, que requieren tanto fuerza mecánica para impedir daños en su estructura, como evitar el contacto con gases como el oxígeno (protegiendo de la oxidación), aislarlos de la humedad y frenar la salida de aromas y olores propios del alimento.

Una muestra de esta aplicación es la adición de NCC a capas de sorbitol y xilano para construir membranas biodegradables a la par que aislantes frente al agua y al aire, como se muestra en la tabla 1 [5]. En la tabla se pone de manifiesto el volumen de O₂ en cm³ que deja pasar una película de 1 m² de xilano sin NCC (control) y una película de xilano con diferentes concentraciones de NCC adicionadas.

TABLA 1: ÍNDICE DE PERMEABILIDAD FRENTE AL OXÍGENO PARA EL XYLANO Y LAS PELÍCULAS DE NCC.

Samples	Specific oxygen transmission rate, cm ³ /m ² day
Control (xylan)	354.950
Xylan + 5% NCC	1.442
Xylan + 10% NCC	1.364
Xylan + 25% NCC	1.038
Xylan + 50% NCC	0.139
Ethylene vinyl alcohol	3-5

3.3. Aplicaciones que hacen uso de las propiedades ópticas de los NCC

Dentro de esas propiedades ópticas que poseen los NCC, la más llamativa es su reflectividad especial (que da lugar a un fenómeno óptico curioso consistente en un cambio de color en función del ángulo de la luz que recibe), permiten su utilización en forma de finas películas o recubrimientos para el papel de seguridad de tarjetas bancarias, pasaportes o incluso los billetes de curso legal [1].

3.4. Aplicaciones biomédicas

La biomedicina se interesó por este material una vez conocidas su seguridad, su eficacia y su falta de citotoxicidad. Además, Se ha demostrado recientemente su utilidad en ensayos de fluorescencia y bioimagen. Un ejemplo ha sido el marcaje de NCC con un fluoróforo (fluoresceína-5'-isotiocianato) para su empleo como indicador en nanomedicina, concretamente en ensayos preclínicos, tanto *in vitro* como *in vivo* [1].

Por otro lado un nuevo nanocompuesto a base de NCC y nanopartículas de oro está siendo investigado para su aplicación en inmovilización de proteínas para su fijación en soportes porosos y su empleo en test serológicos e inmunológicos (como el test ELISA) [1].

La industria farmacéutica ha considerado estos nanocristales como excipientes viables para la liberación controlada de antibióticos hidrofílicos ionizables y fármacos hidrofóbicos antitumorales. Concretamente, se está estudiando la forma de recubrir los NCC, de modo que pueda unirse a ellos el agente antitumoral y ser éste liberado de forma controlada durante un plazo de varios días [1].

4. CONCLUSIONES

Dadas las valiosas propiedades y ventajas que los NCC han demostrado tener hasta la fecha frente a otros materiales, y lo sencillo y accesible de su síntesis, merece la pena seguir investigando con el fin de optimizar dichas propiedades o incluso, para encontrar nuevas características que permitan su uso en otros ámbitos y hagan nuestra vida un poco más sencilla.

5. REFERENCIAS

- [1] L. Brinchia, F. Cotanaa, E. Fortunatib and J.M. Kennyb, "Production of nanocrystalline cellulose from lignocellulosic biomass: Technology and applications", *Carbohydrate polymers*, vol. 94, pp. 154-169, Jan 2013, doi:10.1016/j.carbpol.2013.01.033.
- [2] P. Terech, L. Chazeau and J.Y. Cavaille, "A small-angle scattering study of cellulose whiskers in aqueous suspensions", *Macromolecules*, vol. 32, pp. 1872-1875, 1999, doi:10.1021/ma9810621.
- [3] W.Y. Hamad and T.Q. Hu, "Structure-process-yield interrelations in nanocrystalline cellulose extraction", *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 88, pp. 392-402, May 2010, doi:10.1002/cjce.20298.

- [4] Y. Peng, D.J. Gardner and Y. Han, "Drying cellulose nanofibrils: In search of a suitable method", *Cellulose*, vol. 19, pp. 91-102, Jan 2012, doi:10.1007/s10570-011-9630-z.
- [5] A. Saxena and A.J. Raguskas, "Water transmission barrier properties of biodegradable films based on cellulosic whiskers and xylan", *Carbohydrate Polymers*, vol. 78, pp. 357-360, Apr 2009, doi:org/10.1016/j.carbpol.2009.03.039.



Samuel Corona Corrales recibió el título de Graduado en Farmacia por la Universidad de Sevilla en el año 2014. Ha sido alumno interno durante el curso académico 2013/2014 en el departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Sevilla, en el cual también realizó el Proyecto Fin de Grado. Actualmente, ha finalizado el primer curso del Máster en Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide.

Acetazolamida

Alejandra Méndez Natera

Resumen—Hoy en día son muchas las personas que padecen insuficiencia cardiaca así como otras enfermedades asociadas, especialmente, a la retención de líquido en el organismo. Los diuréticos son unos buenos agentes terapéuticos que, mediante el aumento del volumen de orina, reducen considerablemente la cantidad de flujo intercorporal. A lo largo de la historia modificaciones estructurales que se han hecho en base al cabeza de serie han favorecido la obtención de análogos sintéticos con una actividad mucho más optimizada y beneficiosa para los pacientes que padecen este tipo de patologías.

Palabras Claves— Diurético, natriurético, centro activo, enzima, mecanismo de acción, cabeza de serie, grupo farmacóforo, inhibidor, serie experimental.

1. INTRODUCCIÓN

LA necesidad que desde siempre ha tenido el hombre de buscar soluciones a enfermedades que desde hace mucho tiempo perviven en la sociedad ha favorecido la evolución en cuanto al descubrimiento de productos naturales que, gracias a las recientes y novedosas tecnologías, pueden ser fácilmente modificados con el fin de potenciar su acción farmacológica. Los diuréticos, al igual, que miles de medicamentos, han formado parte de una serie experimental que ha permitido avanzar en la búsqueda de más y mejores fármacos cuya dosificación y mecanismo de acción son cada vez más sencillos y eficaces.

2. ¿QUÉ ES UN DIURÉTICO?

Decimos que un medicamento es un diurético cuando tiene la capacidad de aumentar el volumen de orina tanto en cantidad de agua como en cantidad de sales (NaCl), lo cual permite una disminución de fluidos corporales y consecuente descenso de la tensión arterial. Algunos son importantes agentes terapéuticos implicados en el alivio sintomático de la insuficiencia cardiaca. La acetazolamida es un ejemplo de medicamento diurético, si bien hoy en día y, gracias al avance de la ciencia, encontramos muchos más, algunos incluso con un mayor número de aplicaciones médicas [5].

Es por eso que, dada esta ingente cantidad de medicamentos diuréticos que encontramos en la actualidad, los podemos clasificar en distintos grupos:

- 1) Tiazídicos: Hidroclorotiazida, Clortalidona, Indapamida, Bendroflumetiazida...
- 2) Osmóticos: Manitol
- 3) Diuréticos de asa: Bumetanida, Furosemida, Torasemida...
- 4) De incremento del flujo sanguíneo: Teofilina, cafeína...
- 5) Ahorradores de potasio: Amilorida, Espironolactona...
- 6) Inhibidores de la Anhidrasa carbónica: **Acetazolamida** (imagen 1), Metazolamida...

7) Otros diuréticos

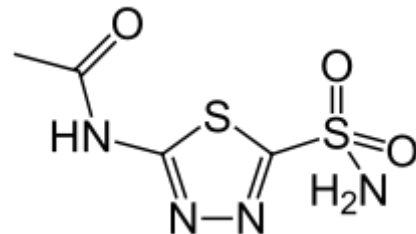


Imagen 1: Acetazolamida

3. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (AC)

3.1. Mecanismo de acción de la AC

La anhidrasa carbónica es un enzima liasa de zinc cuya función más importante es la ionización del dióxido de carbono para la síntesis de ácido carbónico. Se trata de una reacción reversible en la cual el dióxido de carbono con el agua forman ácido carbónico, tal y como podemos apreciar en la imagen 2. Posterior a la síntesis del ácido carbónico hay una segunda etapa de disociación en la cual se forma el ion bicarbonato, una reacción también reversible y espontánea. [3]

Podemos separar en dos pasos el mecanismo de reacción de la anhidrasa carbónica

1. El hidroxilo unido a la molécula de zinc reacciona con el carbonilo del CO₂ para formar una molécula de HCO₃⁻ que queda unida al zinc; posteriormente, Hay un desplazamiento del bicarbonato vía hidrólisis donde acontece un intercambio de enlaces.
2. El H⁺ se transfiere al amortiguador externo mediante un transportador en la AC-II para regenerar la especie catalítica activa, permitiendo que el zinc se una nuevamente al hidroxilo. [3]

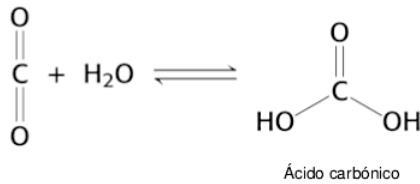
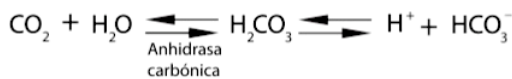


Imagen 2: Reacción catalizada por la Anhidrasa carbónica

3.2. Optimización del cabeza de serie

El primer medicamento que se demostró tener acción diurética mediante la inhibición de la Anhidrasa Carbónica fue la sulfanilamida. La sulfanilamida se tomó como cabeza de serie y, en un intento por mejorar su acción farmacológica, se realizaron sobre ella una serie de cambios estructurales. Estas variaciones estructurales, todas ellas destinadas a aumentar la potencia de acción, mantuvieron intacto el grupo sulfonilo gracias a la similitud espacial que presentaba con la molécula de ácido carbónico. Este grupo sulfonilo es un grupo farmacóforo imprescindible en la competencia por la unión con el centro activo del enzima.

Gracias a las mejoras estructurales llevadas a cabo se han obtenido una serie de medicamentos diuréticos con funciones muy optimizadas e importantes acciones terapéuticas. La acetazolamida ha sido uno de estos medicamentos obtenidos gracias a la mejora estructural de la sulfanilamida. En la imagen 3 se muestra la unión del ácido carbónico y la sulfonilamida al centro activo del enzima

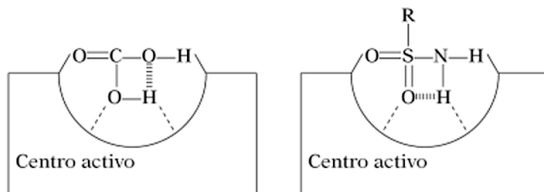


Fig. 3. Unión del ácido carbónico y el grupo sulfonilo al centro activo del enzima

4. MECANISMO DE ACTUACIÓN DE LA AC

La anhidrasa carbónica se localiza en las células del túbulo proximal del riñón de manera que se encarga de la reabsorción del bicarbonato presente en la orina. Para entender un poco mejor lo que acontece en el túbulo proximal del riñón vamos a desglosar en distintos pasos el mecanismo de actuación de este diurético:

- A. Inicialmente hay un cotransporte de iones Na^+ con iones K^+ donde el Na^+ pasa de las células del túbulo proximal al capilar peritubular y el K^+ alcanza las células del túbulo. Consecuentemente se favorece una difusión pasiva de Na^+ y H_2O de la luz tubular hacia

las células del túbulo proximal y reducción del flujo de orina [1].

- B. La difusión pasiva del Na^+ desde la luz tubular hacia las células del túbulo proximal está acoplada al antiporte con iones hidrogeniones procedentes de la reacción catalizada por la AC. Los hidrogeniones presentes ahora en la luz tubular vuelven a asociarse con iones bicarbonato para formar CO_2 . Ahora el CO_2 puede volver a ser reabsorbido a las células del túbulo proximal donde de nuevo interacciona con el H_2O vía AC [1].

Un inhibidor como puede ser la acetazolamida hace que la anhidrasa carbónica no lleve a cabo la reacción de conversión del CO_2 y H_2O en bicarbonato. El bicarbonato no se disocia en protones e ion bicarbonato y consecuentemente queda indirectamente inhibido el cotransporte de iones Na^+ procedentes de la orina con H^+ intracelulares. Por norma general esto se produce para que la acumulación de H^+ en el organismo no origine lo que llamamos acidosis metabólica. Consecuentemente el Na^+ permanece en la orina junto con H_2O habiendo una alcalinización de la misma. Podemos decir, por tanto, que tiene acciones natriuréticas y diuréticas [1].

5. TRATAMIENTO CONTRA ENFERMEDADES

Como consecuencia de la acumulación de Na^+ y H_2O en la luz tubular hay un aumento considerable del flujo de orina y alcalinización de la misma. Gracias a estas propiedades de los inhibidores de la Anhidrasa Carbónica, como en nuestro caso es la Acetazolamida, podemos decir que están asociados al tratamiento de innumerables patologías entre las que encontramos:

- Disminución de presión intraocular: Que se encuentra elevada en casos de glaucoma. Hay un descenso en la secreción de humor acuoso del ojo. 250-1000mg/día.
- Tratamiento contra la epilepsia: Están asociados a ciertas disfunciones del sistema nervioso puesto que retrasan el mecanismo de descarga neuronal. Ingesta de 250 a 1000mg/día.
- Insuficiencia cardíaca: Ayudan a reducir la presión arterial gracias a que reducen la retención de líquidos en el cuerpo. 250-375mg/día.
- Mal de altura/ Enfermedad aguda de montaña. Se suelen ingerir entre unos 500 a 1000mg/día comenzando la administración un día o dos antes de ascenso continuando esta misma pauta 48 horas después de haber alcanzado la máxima altitud.

En caso de niños no es recomendable una toma superior a 750 mg/día. Normalmente la administración es oral pero, cuando ésta se hace imposible, se puede también administrar vía intravenosa o intramuscular [2]/[5]

6. CONCLUSIÓN

Como podemos concluir un inhibidor debe competir activamente por el sustrato a catalizar en un medio determinado. Esta inhibición puede ser de tipo competitiva, como se da en este caso, y por ello es imprescindible que haya una estrecha similitud estructural y espacial entre el sustrato y el complejo inhibidor que permita una unión optimizada de este último con el centro activo del enzima limitando, en la mayoría de lo posible, que la catálisis se lleve a cabo.

REFERENCIAS

- [1] Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7(F):34-44 - Vol. 7 Núm.Supl.F "Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca"
<http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-diuretico-insuficiencia-cardiaca/articulo/13110830/>
- [2] http://www.acofarma.com/jdownloads/Fichas_Tecnicas/a032.htm
- [3] Lorena Espinosa Monroy, *Marthe Patricia Sierra Vargas* "Anhidrasa carbónica, nuevas perspectivas"; Neumol Cir Torax Vol. 69 - Núm. 4:200-209 Octubre-diciembre 2010
- [4] <http://www.behcet.es/Medicamentos/MedAcetazolamida.html>
- [5] <http://www.insuficiencia-cardiaca.com/farmacos-diureticos-seguril-furosemida-tiacidas-tiazidas-insuficiencia-cardiaca.html>



Alejandra Méndez Natera Curcando 3º curso de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide

El veneno de *Loxosceles* y sus bondades

María Inmaculada Álamo Álvarez

Resumen— La araña reclusa mediterránea habita en la Península Ibérica, y su género se caracteriza por poseer un veneno citotóxico potencialmente peligroso para el ser humano. En este artículo revisaremos su composición, y algunas propiedades de los componentes más significativos. Las consecuencias de su picadura pueden ser graves, pero la especie que vive en la Península suele producir sólo daños cutáneos. Su veneno puede resultar una gran herramienta en el sector biotecnológico.

Palabras Clave— Araña, fosfolipasa-D, *Loxosceles*, necrosis, veneno.



1. INTRODUCCIÓN

Loxosceles rufescens, también conocida como reclusa mediterránea, es un arácnido de la familia Sicariidae, perteneciente al género *Loxosceles* [Fig. 1]. Las arañas del género *Loxosceles* son bien conocidas por poseer un veneno capaz de provocar necrosis severa en mamíferos en caso de picadura y, en ocasiones, incluso efectos sistémicos muy peligrosos [2].



Fig. 1. Ejemplar de *Loxosceles rufescens*. [1]

Esta araña es la más cosmopolita de todas las del género *Loxosceles*. Proviene de la Europa Mediterránea y se han dispersado por todos los grandes continentes. Es una especie sinantrópica, es decir, es capaz de adaptarse y habitar ecosistemas urbanos.

2. VENENO

Casi todas las arañas son venenosas. Sin embargo, solo una pequeña parte de ellas puede suponer problemas de salud para el ser humano. Algunas de ellas son las del género *Loxosceles*. Afortunadamente, en la Península Ibérica sólo podemos encontrar *L. rufescens*, cuyo veneno tiene reputación de ser mucho menos peligroso que el de *L. Laeta*, *Reclusa* y otras especies.

2.1. Funciones del veneno

Para las arañas el veneno tiene una función defensiva, y lo utilizan para inmovilizar a sus presas y para proceder a su digestión externa (las convierten en una papilla que posteriormente absorben).

En general, los venenos son mezclas complejas, principalmente enriquecidas en toxinas proteicas o péptidos con diversas y diferentes actividades biológicas.

2.2. Composición del veneno de *Loxosceles*

El veneno de *Loxosceles* es de tipo citotóxico, por lo que produce la destrucción del tejido. Está enriquecido en proteínas de baja masa molecular, y se han identificado un gran número de toxinas en él. Su componente más estudiado es la fosfolipasa-D, aunque también se han identificado numerosos péptidos insecticidas, fosfatasa alcalina, cisteína y serina peptidasas, metaloproteasas (degradan proteínas en presencia de metales) y hialuronidasas (degradan el ácido hialurónico, como el del tejido conjuntivo bajo la piel), además de nucleósidos sulfatados [3, 4].

2.2.1. Nucleósidos sulfatados

Las propiedades fisiológicas de los nucleósidos sulfatados [Fig. 2] están muy poco estudiadas, sobre todo porque su descubrimiento es muy reciente, y porque las can-

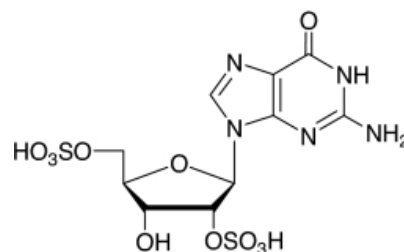


Fig. 2. Derivado disulfatado de la guanosina presente en el veneno de *Loxosceles* [7].

tidades disponibles en su fuente natural son insuficientes para un rastreo biológico amplio [5, 6].

Una empresa ha llegado a patentar derivados sulfatados de nucleósidos obtenidos del veneno de arañas y los dife-

rentes usos que se les podría dar, entre los que especifican el desarrollo de sueros para tratar personas afectadas por el veneno, o la utilización de esos compuestos para tratar enfermedades asociadas con eventos nucleares a nivel celular [8].

2.2.2. Cisteína y serina peptidasas

Las cisteína y serina peptidasas degradan proteínas mediante un proceso catalítico en el que participa una cisteína o una serina, respectivamente, localizada en el centro activo de la enzima. Estas enzimas rompen los enlaces

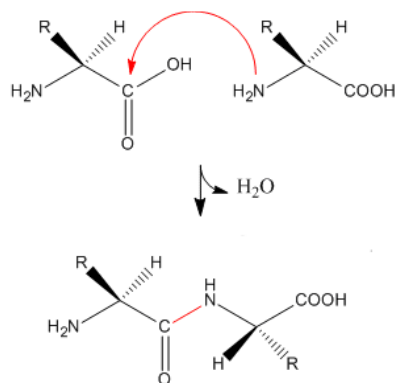


Fig. 3. Enlace peptídico [9]. Enlace covalente tipo amida sustituida que se forma entre dos aminoácidos con desprendimiento de una molécula de agua

peptídicos de las proteínas [Fig. 3] usando una molécula de agua, por lo que se clasifican como hidrolasas.

Se encuentran en todos los organismos y están implicadas en numerosas reacciones fisiológicas, como la digestión de péptidos, vías de apoptosis o cascadas de coagulación sanguínea [14].

2.2.3. Fosfolipasa-D

Las fosfolipasas-D son los principales componentes necróticos del veneno, directamente involucradas en el loxoscelismo necrótico y gangrenoso.

Catalizan la hidrólisis de esfingomielina y fosfolípidos (presentes en las membranas celulares), con la consecuente formación de mediadores bioactivos como la ceramida-1-fosfato y el ácido lisofosfatídico [Fig. 4]. Estos lípidos bioactivos juegan un papel importante en diversas res-

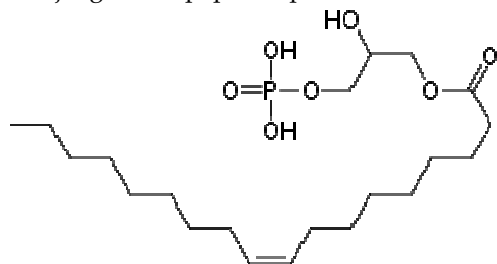


Fig. 4. Ácido lisofosfatídico [11].

puestas biológicas y patológicas, como la inducción de la proliferación celular, migración de células cancerosas y en el remodelaje de los vasos sanguíneos [12].

La fosfolipasa-D es considerada la principal responsable de los efectos patológicos de la picadura de *Loxosceles*, y se ha investigado la habilidad de las tetraciclinas para prevenir o inhibir sus lesiones necróticas. Exógena, es capaz de producir dermonecrosis, hemolisis, respuestas inflamatorias no reguladas o fallo renal agudo [10].

También se expresa en mamíferos, y se ha descrito que es capaz de modular el metabolismo de las membranas celulares y, por lo tanto, el tráfico de vesículas de transporte, exocitosis, regular la proliferación tumoral y modular el flujo de calcio. Se han descrito irregularidades en su nivel de expresión en varios tipos de cáncer. Además, puede jugar un papel patofisiológico importante en la progresión de enfermedades neurodegenerativas, sobre todo mediante su función de transductor de la señalización celular en procesos como la reorganización del citoesqueleto y el tráfico de vesículas [13].

2.3. Efectos del veneno

El veneno de *Loxosceles* produce un cuadro tóxico conocido como loxoscelismo, que puede presentarse de dos formas:

Loxoscelismo cutáneo. La gran mayoría de los casos solo presentan este cuadro. Se asocia a un edema duro y eritema que suele evolucionar a una costra necrótica [Fig. 5]. Al desprenderse queda una úlcera de lenta ci-



Fig. 5. Caso de loxoscelismo cutáneo. Placa livedoide en desarrollo [15].

catrización que puede dejar, como secuela, una zona pigmentada o cicatrices retráctiles que pueden requerir intervención quirúrgica.

Esto puede venir acompañado de fiebre, náuseas, escalofríos o dolor de cabeza, que se pasan rápido y son de baja magnitud. En estos pacientes no se hallan indicadores de hemolisis intravascular.

Loxoscelismo cutáneo-víscero-hemolítico: Al cuadro local se añaden otros trastornos como consecuencia

del efecto hemolítico del veneno, como hematuria, hemoglobinuria o ictericia, y en casos muy graves puede darse un fallo renal agudo, principal culpable de las muertes que producen estas arañas.

Podemos considerarnos afortunados porque los casos de picadura de nuestra especie local, *Loxosceles rufescens*, no suelen complicarse si no es por alergias o algún otro factor sensibilizante [16, 2].

2.4. Tratamiento

Un inhibidor leucocitario, la Dapsona, se ha comprobado que puede frenar el avance de la necrosis, pero existe la posibilidad de que se den reacciones adversas a ella. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa tienen más probabilidades de que la Dapsona tenga un efecto tóxico. Entre las reacciones adversas caracte-



Fig. 6. Suero antiloxoscélico inyectable. [18].

rísticas de la misma destacan la hemólisis, lesiones dérmicas y daño renal, por lo que no es recomendable utilizarla en pacientes con un cuadro viscerohemolítico [17].

Existen algunos sueros diseñados para neutralizar la acción del veneno, evitar o limitar la necrosis y disminuir la hemólisis [Fig. 6]. Sin embargo, su efecto se ve reducido si no se suministra en el momento adecuado.

También se suele tratar con corticosteroides, a pesar de que su utilidad es discutida, para disminuir la respuesta inflamatoria local. Los antihistamínicos no parecen ser eficaces. Otras medidas podrían ser diálisis en casos de fallo renal o tratamiento con antibióticos para hacer frente a posibles infecciones secundarias [2].

3. CONCLUSIONES

Dada la gran diversidad de toxinas presentes en los venenos de las arañas, estas se convierten en una buena fuente de productos naturales que podrían convertirse en muy buenas herramientas para la investigación farmacológica o para su aplicación como insecticidas. Por ejemplo, hemos visto que el veneno de *Loxosceles* es rico en fosfolipasas-D, y podrían ser utilizadas en estudios sobre el me-

tabolismo de lípidos, calcio, y sobre el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y el cáncer [3].

A pesar de que el veneno no tiene efectos agradables en el cuerpo humano, con ciencia somos capaces de tomar algo dañino para nosotros y utilizarlo en beneficio propio, haciendo así que el legado de nuestras vecinas de ocho patas vaya más allá de las secuelas de su picadura.

REFERENCIAS

- [1] Imagen tomada de faluke.blogspot.com.es
- [2] *Envenenamiento por arañas del genero Loxosceles*. Adolfo r. De Roodt, Oscar D. Salomón, Susana C. Lloveras, Tomás A. Orduna. *MEDICINA (Buenos Aires)*. **2002**; 62: 83-94. ISSN 0025-7680
- [3] Chaim OM, Trevisan-Silva D, Chaves-Moreira D, Wille AC, Ferrer VP, Matsubara FH, Mangili OC, da Silveira RB, Gremski LH, Gremski W, Senff-Ribeiro A, Veiga SS "Brown spider (*Loxosceles* genus) venom toxins: tools for biological purposes". *Toxins (Basel)*. **2011**, 3(3):309-44.
- [4] Kátia C. de Oliveiraa, Rute M. Gonçalves de Andradea, Roxane M.F. Piazzab, Jorge M.C. Ferreira Jra, C.W. van den Bergc, Denise V. Tambourgi. "Variations in *Loxosceles* spider venom composition and toxicity contribute to the severity of envenomation." *Toxicon*. **2011**, 45(4), 421-429.
- [5] Taggi AEI, Meinwald J, Schroeder FC. "A new approach to natural products discovery exemplified by the identification of sulfated nucleosides in spider venom." *J Am Chem Soc*. **2004**, 126(33):10364-9.
- [6] Andrew E. Taggi, Jerrold Meinwald, and Frank C. Schroeder "A New Approach to Natural Products Discovery Exemplified by the Identification of Sulfated Nucleosides in Spider Venom". *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (33), 10364-10369.
- [7] Frank C. Schroeder, Andrew E. Taggi, M. Gronquist, Rabia U. Malik, J. B. Grant, T. Eisner, J. Meinwald. "NMR-spectroscopic screening of spider venom reveals sulfated nucleosides as major components for the brown recluse and related species". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **2008**; 105(38):14283-7. DOI: 10.1073/pnas.0806840105
- [8] Patente: US 8173797 B2. PCT/US2005/026047. 8 May 2012.
- [9] Imagen tomada de MCAT-Review.org
- [10] A. Ullah et al. "Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of a class II phospholipase D from *Loxosceles intermedia* venom". *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. **2011**; 67(Pt 2): 234-236. PMID: PMC3034616
- [11] Imagen tomada de wikipedia. Ácido lisofosfatídico.
- [12] Moolenaar WH, van Meeteren LA, Giepmans BN. "The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling". *Bioessays*. **2004**, 26(8):870-81.
- [13] Exton JH. *Phospholipase D-structure, regulation and function*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. **2002**, 1 (144): 1-94
- [14] O. Fuster-Llucha, M.F. Galindo, V. Ceña, J. Jordán. "Las serina proteasas y su función en los procesos de muerte neuronal". *REV NEURAL*. **2004**; 38:449-457.
- [15] Juan J. Manríquez M. y Sergio Silva V. "Cutaneous and visceral loxoscelism: A systematic review". *Revista chilena de infectología*. **2009**, 26(5): 420-432.

- [16] Peterson ME. "*Brown spider envenomation.*" Clin Tech Small Anim Pract. **2006**; 21(4):191-3.
- [17] Maguina C, Gotuzzo G, Álvarez H, Cuellar L, Gonzales J. "*Dapsona en el loxoscelismo cutáneo.*". Rev Farmacol Terap. **1994**, 4(1-2):76-78.
- [18] Imagen tomada de la web de Instituto nacional de salud de Perú. Producto 40.2.03.01.04



María Inmaculada Álamo Álvarez es estudiante de 1º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

Tratamientos farmacológicos para la esclerosis múltiple basados en anticuerpos monoclonales

Daniel Ventosa Villalobos

Resumen— La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria que tiene efectos neurodegenerativos muy graves y que es conocida y tratada desde hace muchos años, aunque al día de hoy no tiene cura. En los últimos años y gracias a las nuevas técnicas de investigación y experimentación multidisciplinarias se están desarrollando una serie de medicamentos basados en los anticuerpos monoclonales que están dando buenos resultados en la modificación del curso de esta enfermedad.

Palabras Claves— Esclerosis múltiple, Anticuerpos monoclonales, Autoinmune, Desmielinización, Tratamiento EM.

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica que ataca a la mielina, que es el material que recubre las neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) y facilita la transmisión de los impulsos nerviosos. La destrucción de las vainas de mielina y de los axones desnudos cuando la enfermedad avanza, provoca una discapacidad neurológica permanente en los pacientes de EM. En las zonas afectadas por la inflamación aparecen placas desmielinizadas que son zonas endurecidas o cicatrices, compuestas principalmente por linfocitos y macrófagos [1].

Las causas de la aparición de la EM, son todavía desconocidas, aunque los investigadores están convencidos de que la EM es una enfermedad autoinmune, lo que significa que el sistema inmune, que normalmente nos protege de la invasión de organismos perjudiciales como bacterias y virus, ataca a sus propias células como si fueran extrañas, en el caso de la EM a la mielina.

Aún no se ha descubierto el mecanismo que induce al sistema inmune a atacar a la mielina, pero se piensa que puede ser una combinación de predisposición genética y factores ambientales desconocidos y que el desencadenante puede ser algún virus, sobre todo Epstein Barr, Herpesvirus tipo 6, Sarampión y Varicela o alguna bacteria como *Clamidia pneumoniae* [6].

Según como progrese la enfermedad la EM se clasifica en: Recurrente remitente (EMRR); Secundariamente progresiva (EMSP); Progresiva primaria (EMPP) y la Progresiva recurrente (EMPR)[3].

La heterogeneidad patológica, tanto en cuanto a los diferentes tipos de EM como a las diferencias individuales, implica la necesidad de implementar diferentes vías terapéuticas.

1.1. ¿Cuál es el mecanismo de la desmielinización?

Existen varias hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos de la EM, una de las más aceptadas es la patología autoinmune [2].

Se parte de una situación de autoinmunidad en la que los pacientes tienen, en forma latente, linfocitos T autorreactivos, es decir en un estado de desregulación de la respuesta inmune que hace que sus receptores puedan reaccionar frente a antígenos propios como si fueran extraños. [4]

En un momento dado, una infección viral, bacteriológica o la entrada de otro antígeno, por ahora desconocido, hace de detonante, activa a los linfocitos T autorreactivos y linfocitos B y se origina una reacción autoinmune que provoca la inflamación y desmielinización de los axones del SNC (Imagen 1).

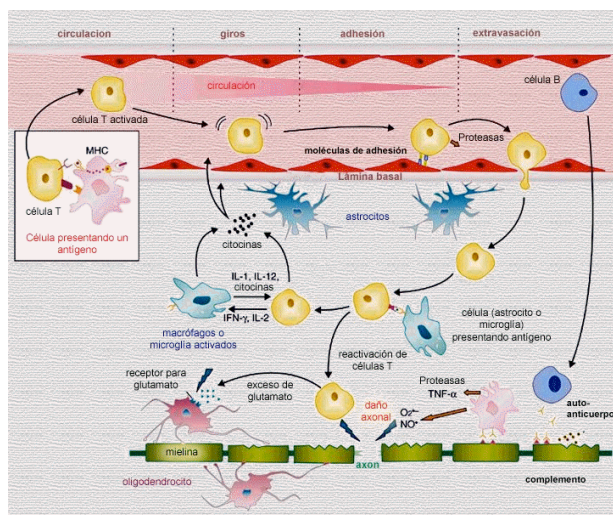


Imagen 1: Mecanismo de la desmielinización.

© IQB (Instituto Químico Biológico)

La activación se produce al captar en la sangre un macrófago, que es un tipo de célula presentadora de antígenos (ACP), el antígeno detonante. Tras su digestión, los productos del antígeno se unen en la superficie del macrófago al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que es reconocido por los linfocitos T CD4 y lin-

focitos B y provoca su activación.

Los T CD4+ una vez activados proliferan y expresan nuevos receptores de adhesión con los que se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos cerebrales y, ayudados por la liberación de enzimas proteolíticas, rompen la barrera hematoencefálica (BHE) y entran por extravasación al SNC [6].

Una vez dentro del SNC, las células T CD4+ son activadas de nuevo por macrófagos o células de la glía (ACP del SNC) y se forma el complejo trimolecular, tras la formación de este complejo los linfocitos T CD4 + producen citoquinas proinflamatorias como IL2, TNF e IFN; también se activan linfocitos citotóxicos CD8+ secretores de perforinas [2]. La activación de las células ACP también provoca la producción de citoquinas y moléculas con directa actividad neurotóxica [8]. Por su parte los linfocitos B también producen citoquinas proinflamatorias como la linfoxina y el TNF α [8] y anticuerpos.

La actividad de todos estos procesos genera factores solubles tóxicos, como citoquinas, NO, radicales libres, enzimas proteolíticas, metaloproteasas e inmunoglobulinas, que son los causantes de las lesiones en la mielina características de la EM [2]

Este modelo patogénico descrito de la esclerosis múltiple basado en la inmunidad celular mediada por las células T, es el más aceptado en la actualidad. [1]

2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA EM

Desde que en 1993 se aprobara el interferón β [INF β], comercializado como Avonex®, para el tratamiento de la EM, han ido apareciendo diferentes medicamentos cuyo objetivo es modificar el curso evolutivo de esta enfermedad. En la actualidad hay doce medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en los EEUU para la EMRR y la EMPS, que se relacionan en la tabla 1. [5]

TABLA 1
FÁRMACOS APROBADOS PARA TRATAMIENTO DE LA EM

Nombre comercial	Gnérico	Tipo
Aubagio®	Teriflunomida	Oral
Avonex®	Interferón β -1a	Intramuscular
Betaserón®	Interferón β -1b	Subcutánea
Copaxone®	Acetato de glatiramer	Subcutánea
Extavia®	Interferón β -1b	Subcutánea
Gilenya®	Fingolimod	Oral
Lemtrada®	Alemtuzumab	Infusión intravenosa
Novantrone®	Mitoxantrona	Infusión intravenosa
Plegridy®	Interferón β -1 ^a pegilado	Subcutánea
Rebif®	Interferón β -1a	Subcutánea
Tecfidera®	BG-12	Oral
Tysabri®	Natalizumab	Infusión intravenosa

Entre los nuevos fármacos en fase avanzada de desarrollo o autorizados recientemente tenemos los **anticuerpos monoclonales**.

3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

3.1. ¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

El sistema inmune reacciona contra las sustancias extrañas (antígenos) fabricando proteínas que circulan por la sangre, Inmunoglobulinas (IgA, IgD, IgE e IgG), que llamamos anticuerpos, los anticuerpos reconocen y se unen a los antígenos desencadenando una serie de eventos dentro del organismo [10].

Uno de los mayores inconvenientes para el uso terapéutico de los anticuerpos es su gran flexibilidad y así, el sistema inmune ante la introducción de cualquier molécula extraña genera una respuesta compleja (policlonal) y produce diferentes anticuerpos contra cada una de las partes del antígeno que reconoce el sistema inmunitario (epítipo), este escoyo se subsana con la creación de anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales no se diferencian estructuralmente de los anticuerpos que se producen de forma natural; la propiedad que los hace únicos es que todas las moléculas de una preparación son idénticas, y por tanto reaccionan contra un antígeno específico siempre de la misma forma, dan una respuesta monoclonal [10].

Una técnica usada para la producción de anticuerpos monoclonales es mediante hibridación.

En primer lugar se inyecta en un animal de laboratorio un antígeno determinado. El sistema inmune del animal producirá los anticuerpos, en una respuesta policlonal, es decir generará anticuerpos para cada uno de los epítipos que presente el antígeno.

Los linfocitos B activados, que sólo producen anticuerpos para un epítipo, se recogerán e hibridarán con células de mieloma, que son células tumorales de reproducción rápida e ilimitada, para generar un grupo de hibridomas, cada uno específico para un epítipo del antígeno. Luego, se seleccionan los hibridomas de interés y por clonación obtendremos anticuerpos monoclonales [7].

3.2. Tipos de anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales obtenidos directamente de ratón provocan reacciones alérgicas en los pacientes y por ello no son buenos con fines terapéuticos.

Mediante recombinación genética se han desarrollado otros tipos de estos anticuerpos monoclonales en los que partes, o todo, del anticuerpo de ratón se han sustituido por sus equivalentes humanos y esto ha dado lugar a: **anticuerpos murinos, quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos** [Imagen 2].

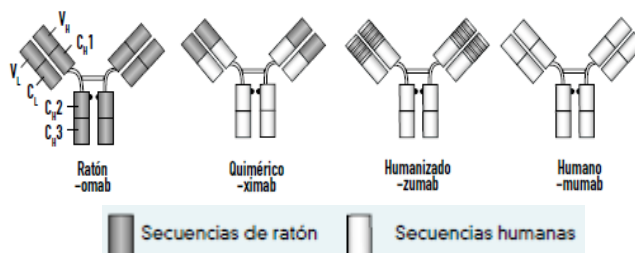


Imagen 2: Tipos de anticuerpos monoclonales terapéuticos ©[9]

La actuación de los anticuerpos monoclonales ante la detección del antígeno puede ser de varios tipos:

- *Antagonismo*: bloquea la unión del receptor con su ligando y por tanto inactiva la función.
- *Señalización*: induce la activación de una señal en el interior celular.
- *Citotoxicidad*: activa la lisis de la célula diana
- *Vehículo*: transporta sustancias a la célula diana [9].

5. ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA EM

En la tabla 2 se relacionan los anticuerpos monoclonales en estudio para el tratamiento de la EM, con indicación de su diana, el tipo de mecanismo efector de cada uno y la fase de desarrollo en la que se encuentran.

TABLA 2
ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA LA EM

AcMo	Diana	Mecanismo efector	Fase (para EM)
Anti-CD4	CD4	Citotoxicidad	Ensayo no efectivo
Infliximab	TNF- α (citoquina proinflamatoria)	Antagonista	Fase I no satisfactoria
Natalizumab	VLA-4 (Integrina que participa en la adhesión al endotelio vascular)	Antagonista	Aprobado en 2006
Rituximab	Antígeno CD20 de linfocitos B inmaduros	Citotoxicidad	Fase II
Ocrelizumab	Antígeno CD20 de linfocitos B maduros	Citotoxicidad	Fase III
Ofatumumab	Zona de antígeno CD20 cercana a la membrana	Citotoxicidad	Fase II
LY2127399	Molécula BAFF (factor activador de Linfocitos B)	Antagonista	Fase II
Daclizumab	Antígeno CD25 del receptor de IL-2 de linfocitos activados	Antagonista	Fase III
Alemtuzumab	Antígeno CD52 de diversas células inmunitarias	Citotoxicidad	Aprobado en 2014
Anti-LINGO	LINGO-1 (Proteína que bloquea la remielinización)	Antagonista	Sin ensayos clínicos
Ustekinumab	Subunidad p40 de IL-12 e IL-23 (citoquinas)	Antagonista	Fase I no satisfactoria

Entre los anticuerpos monoclonales relacionados vamos a destacar tres de tipo humanizado: **Natalizumab**, **Ocrelizumab** y **Daclizumab**.

Natalizumab ha sido el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la EM, es una IgG4 que basa su efectividad en impedir que los linfocitos CD4+ atraviesen la BHE ya que bloquea la unión de sus integrinas VLA-4 con las VCAM, moléculas de adhesión de las células vasculares, y por tanto los linfocitos no acceden al SNC [9].

Ocrelizumab, es una IgG1, que tiene como diana la molécula CD20 de los linfocitos B maduros provocando su depleción por lisis. Los linfocitos B, producen anticuerpos en el SNC e inducen a los linfocitos T CD4+ a actuar; por lo tanto, su descenso es muy importante para el tratamiento de la EM. Además, según los últimos ensayos clínicos de este año, 2015, es el primer medicamento que muestra eficacia en personas con EMPP [9].

Por último, Daclizumab es otra IgG1 que tiene como diana la molécula CD25 de los linfocitos T y B activados produciendo su depleción y además ayuda a la proliferación de las células *Natural Killer-CD56+* que tienen función reguladora y antiinflamatoria [9].

5. CONCLUSIONES

Al día de hoy no existe una cura definitiva para la EM, ni todas las formas de la enfermedad tienen un tratamiento de eficacia probada, pero en los últimos años ha habido un cambio importante en el tratamiento de la enfermedad, gracias a la aparición de nuevos fármacos que modifican su curso, como los que se basan en los Anticuerpos Monoclonales.

El reto sigue siendo encontrar fármacos curativos, con efecto profiláctico o bien fármacos capaces de reparar las alteraciones neurológicas producidas, evitando los efectos adversos que estos medicamentos conllevan hoy en día.

Para cumplir este objetivo es imprescindible continuar con el estudio de los mecanismos básicos de la enfermedad para encontrar las mejores dianas terapéuticas en la Esclerosis Múltiple.

REFERENCIAS

- [1] Carretero Ares, J.L et al. "Actualización: esclerosis múltiple". Revista MEDIFAM 2001; Vol. 11 – Nº 9. Pp. 516-519.
- [2] De Andrés C; "Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento". Revista de Neurología. Vol. 36- Nº 11-2003 Pp.1058-1064.
- [3] De Lorenzo-Pinto, A, et al. "Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple". Medicina Clínica, Vol. 140, Nº. 2 -2013. Pp.76-82
- [4] Domínguez Moreno, R et al. "Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica". Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 55, Nº 5-2012. Pp. 26-35.
- [5] Editorial. "Los Medicamentos Modificadores de la Esclerosis Múltiple". Revista on-line de la MS (National Multiple Sclerosis Society)
- [6] Flores-Alvarado, L.J et al. "Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo2. Revista Investigación Clínica, vol. 56, Nº 2, junio, 2015, pp. 201-214.
- [7] Machado, N.P. et al. "Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas". Revista Infectio. Vol. 10, Nº 3-2006 Pp. 186-197
- [8] Quintana, F.J et al. "Inmunopatología de la esclerosis múltiple". Rev. Medicina. Vol.74, Nº 5-2014. Pp.404-410.
- [9] Rodríguez-Martín, E. et al. "Fundamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple con anticuerpos monoclonales". Revista on-line Monografías en esclerosis múltiple. Vol. XII. 2011. Pp. 7-15.
- [10] Sikora, K y Smedley H.M. "Anticuerpos monoclonales". Editorial Reverte. Barcelona 1986. Pp.1-30



Daniel Ventosa Villalobos. Estudiante de 3er Curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

