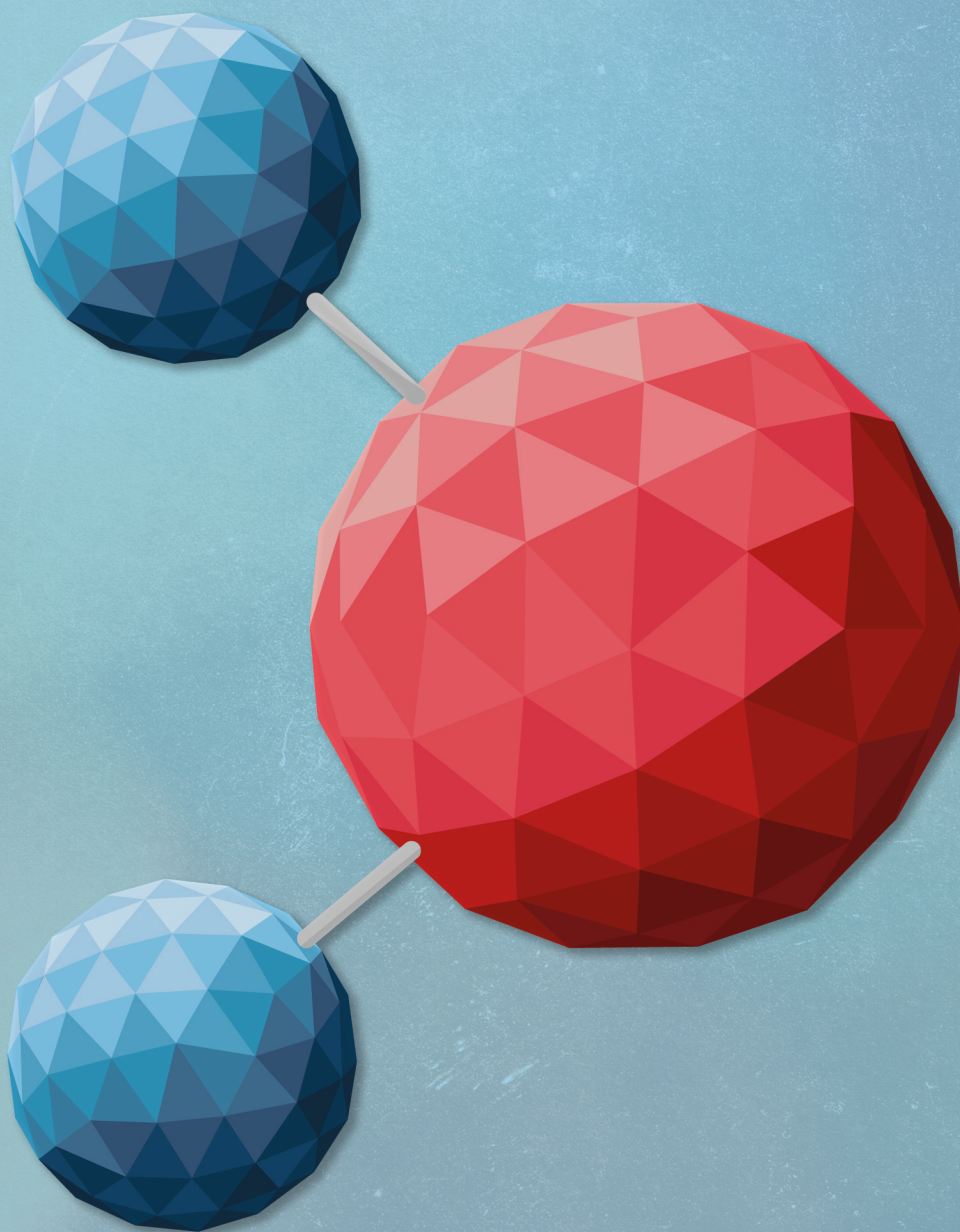


# MOLEQLA

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

·Número 28·





**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 Celular:* Guillermo López Lluch  
*MoleQla Deporte:* Alberto Grao Cruces  
*MoleQla Forense:* Antonio Aguilar García  
*MoleQla Tierra:* Manuel Díaz Azpiroz  
*MoleQla Nanotecnología:* Ana Paula Zaderenko Partida  
*MoleQla Instituto:* Patrick J. Merklings  
*MoleQla Médica:* Ignacio Javier Cruz Jáuregui Lobera

**Responsables de maquetación de las secciones que aparecen en este número**

Cristina Guillén Mendoza  
Juan Antonio del Castillo  
Almudena García Sánchez  
Alba Jiménez Díaz

**Responsables de Maquetación Global**

Rafael Rastrero Prieto  
Francisco Araque Frías

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. Merklings



ISSN 2173-0903

Editado el 22 de diciembre de 2017

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

## EDITORIAL

Estimados lectores, desde la editorial de MoleQla os damos la bienvenida a este nuevo número de nuestra revista con el que, además, decimos adiós a un año y celebramos con ilusiones renovadas la entrada en el nuevo.

Y mientras nos preparamos para recibir el 2018, nuestros alumnos (tanto los universitarios como los de la ESO) nos traen un soplo de aire refrescante y científico en este número, en el que nos muestran

su preocupación e interés por la incidencia y tratamiento que enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer tienen sobre nuestra salud y calidad de vida, las mejores fuentes naturales de vitamina D, la oferta de actividad física para personas con diversidad funcional o la calidad de nuestro medioambiente. Con ellos os dejamos.

Desde la Editorial de MoleQla, os deseamos una feliz lectura, que paséis una feliz Navidad y todo lo mejor para el nuevo año que estamos a punto de estrenar.

Desenvolved el nuevo año con la misma ilusión con la que desarrolláis los regalos de Reyes (¿os acordáis?).



Ana Paula Zaderenko  
Editora de la Revista MoleQla

# ÍNDICE

---

## **1. Moleq̃a Celular**

- 1.1. Oncoimmunología
- 1.2. Neurogénesis

## **2. Moleq̃a Médica**

- 2.1. Safinamida para el tratamiento del Parkinson
- 2.2. Nanoterapia para el Alzheimer
- 2.3. Efectos de los medicamentos en el medio ambiente

## **3. Moleq̃a Deporte**

- 3.1. ¿Cuál es la oferta de actividad física para discapacitados en las organizaciones deportivas públicas de Sevilla?

## **4. Moleq̃a Forense**

- 4.1. Captagon: La droga del Daesh

## **5. Moleq̃a Tierra**

- 5.1. Problemas en la cuantificación de la degradación del suelo

## **6. Moleq̃a Nanotecnología**

- 6.1. Nanotecnología Vs Tuberculosis

## **7. Moleq̃a Instituto**

- 7.1. Búsqueda de alimentos ricos en provitamina D



# Oncoinmunología

Carmen Julia Pastor Maldonado

**Resumen**—Este artículo trata de exponer los beneficios derivados de la utilización del propio sistema inmune como terapia para combatir distintos tipos de cáncer. Además informa sobre los tratamientos actuales, sus inconvenientes y formas de implementarlos.

**Palabras Claves**— Medicina, Inmunología, Cáncer, Terapéutica

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que, de acuerdo a numerosos estudios, tendrá una incidencia cada vez mayor en la sociedad [1]. Hasta hace poco investigadores y médicos clínicos pensaban que todos los tipos de cáncer eran similares biológicamente y clasificaban la enfermedad en función del tipo de células (determinado mediante un análisis al microscopio), el tamaño y la presencia o ausencia de ganglios regionales o metástasis, además de otras características que se pueden observar en una muestra del tumor. Los tratamientos actuales para combatirla, ya sean químicos (quimioterapia), radiológicos (radioterapia) o quirúrgicos, son altamente inespecíficos, siendo por separado su eficiencia baja. Por este motivo, la mayoría de pacientes reciben una combinación de tratamientos como cirugía con quimioterapia o con radioterapia [2]. Estos tratamientos tienen sus inconvenientes y sus efectos secundarios, especialmente la quimioterapia y la radioterapia que, al matar las células que se dividen rápidamente, eliminan las células cancerosas pero también afectan gravemente a muchas células sanas, de modo que ofrecen una eficacia parcial y provocan efectos secundarios indeseables que empeoran la calidad de vida de los enfermos notablemente. De ahí la necesidad de buscar tratamientos específicos para cada uno de ellos, que se ajusten a su tipo de cáncer y que sean menos agresivos que los convencionales.

Uno de los avances consiste en la posibilidad de clasificar los cánceres en función de dianas moleculares decisivas identificadas gracias a la investigación científica que ha tenido lugar en las últimas décadas. Sabiendo que las células cancerosas de cada tipo de tumor presentan unos marcadores moleculares característicos, se está intentando desarrollar técnicas que los reconozcan de manera específica y ataquen exclusivamente a las células que los presentan.

## 2. TERAPIA DIRIGIDA

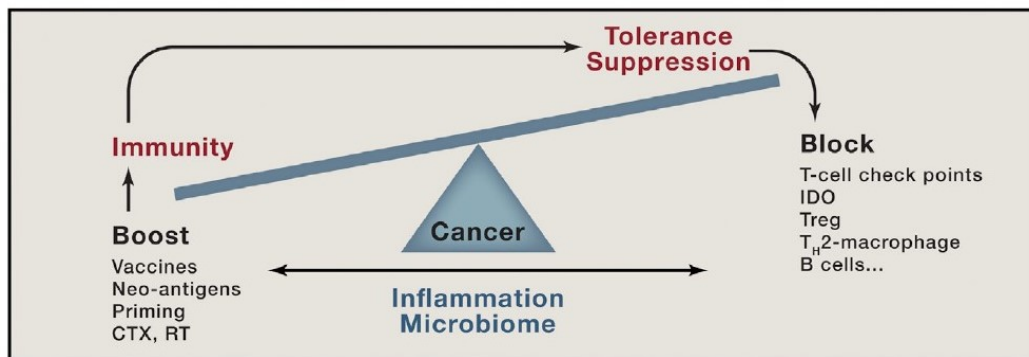
Los tratamientos dirigidos consisten en fármacos que ac-

túan de forma selectiva contra determinadas dianas moleculares de las células cancerosas y que se utilizan para contrarrestar algunos tipos de cáncer en determinados pacientes. Algunas terapias dirigidas se basan en impedir la acción de ciertas enzimas, proteínas u otras moléculas que participan en el crecimiento y diseminación de las células cancerosas mientras que otras ayudan al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas o a llevar sustancias tóxicas directamente a estas para inducir su muerte. En general, la mayoría de terapias dirigidas utilizan moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales. [3] Son técnicas prometedoras pero aún quedan muchos marcadores por descubrir para que puedan ser usadas de forma efectiva contra todos los tipos de cáncer.

## 3. INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatirlo. Los linfocitos T de la respuesta inmune adaptativa, capaces de reconocer antígenos específicos, pueden controlar el cáncer a través de distintos mecanismos como el bloqueo del checkpoint de las células afectadas. En general, el sistema inmune del paciente, si es dirigido de la manera adecuada, puede mejorar significativamente la eficacia de las terapias citotóxicas además de la calidad de vida de los enfermos. [4] Sin duda, hay una estrecha relación entre el sistema inmune y el cáncer. Ciertos estudios han demostrado que la aparición y el desarrollo del cáncer pueden estar en parte favorecidos por respuestas inmunes alteradas o mal conducidas [Figura 1]. Por tanto, individuos que sufran inflamaciones crónicas tienen mayor riesgo de sufrir esta enfermedad [5]

Recientemente las investigaciones científicas en este área se han centrado en estudiar la eficacia del sistema inmune para neutralizar la inflamación crónica que promueve el desarrollo de tumores y en reforzar la actividad citotóxica de las células T, ayudándolas a reconocer antígenos específicos [6]. Los principales encargados de la regulación de la respuesta del sistema inmune al cáncer y de dirigir los procesos fisiológicos implicados en su erradicación son el sistema mieloide y el sistema linfoide.



**Figura 1. Mecanismos para la inmunidad tumoral:** La comunicación entre el cáncer y el sistema inmunitario es un proceso dinámico que recuerda a una balanza. Cuando la inmunidad al cáncer es alta y los procesos supresores (mecanismos a los que recurren las células tumorales para disuadir el sistema inmune) bajos, el cáncer está controlado. Sin embargo, una fuerte respuesta anti-tumoral del sistema inmune inducirá procesos fisiológicos diseñados para atenuar la función de las células T efectoras y de esta forma prevenir daños en los tejidos y mantener la homeostasis en los mismos.

### 3.1. Elementos de la inmunidad: sistema mieloide y linfoide

Las células mieloides tienen múltiples funciones homeostáticas:

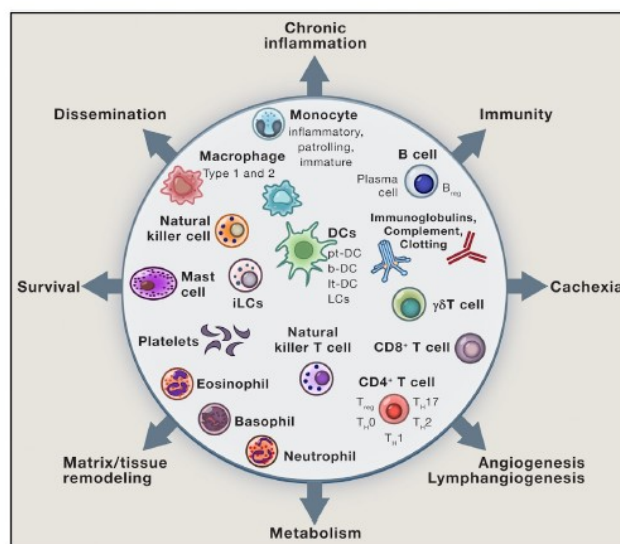
- 1) Captura de antígenos para su degradación, llevada a cabo por macrófagos, o la presentación de los mismos a otros agentes, desempeñada por células dendríticas (DCs)
- 2) Reparación de tejidos llevada a cabo por los macrófagos
- 3) Degradación de las células dañadas (mastocitos, monocitos y granulocitos)

Las células tumorales pueden alterar la actividad normal de todas las células mieloides (incluyendo aquellas que forman parte de tejidos y las que se derivan de la sangre) al secretar factores como interleucinas (IL)-6 o GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Estos factores son capaces de incrementar el reclutamiento y la maduración de células mieloides, proceso bastante poco común en condiciones normales [7].

Otro factor esencial a tener en cuenta son las condiciones del medio en el que se encuentren dichas células. Debido a su gran plasticidad funcional estas pueden responder de formas diametralmente opuestas dependiendo de las señales que reciban del entorno. [Figura 2] Así, pueden tanto degradar como presentar antígenos (cuando los macrófagos adquieren propiedades de DCs) [8], reparar tejidos en vez de producir inflamación o inducir una inmunidad protectora o no protectora a través de las células T cuando son programadas por factores derivados del cáncer [9].

Los antígenos de las células cancerosas son presentados a los linfocitos T en las zonas tumorales o en los nódulos linfáticos por las células dendríticas (DCs) [Figura 3]. Dichos antígenos son transportados a los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos. Los solubles serán capturados por células dendríticas residentes de los nódulos

linfáticos mientras las DCs residentes de tejidos se encargarán de captar antígenos presentes en el tumor. Ambos tipos de células dendríticas pueden presentar los antígenos localmente o migrar hacia los nódulos linfáticos para allí exponerlos [10].

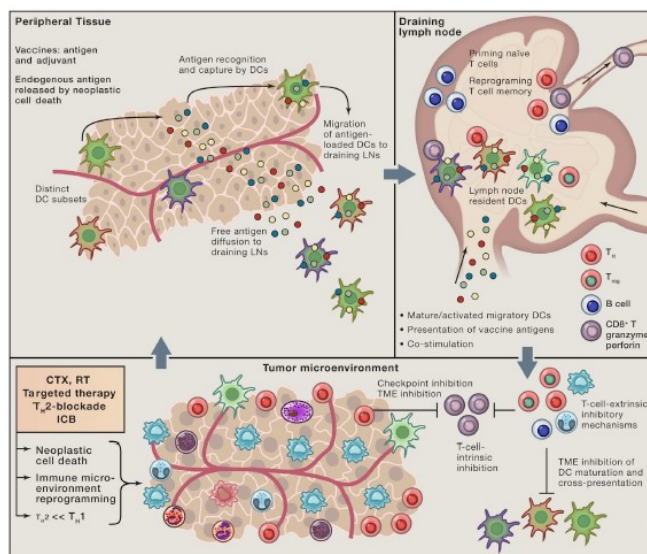


**Figura 2. Respuestas de las células mieloides ante distintos estímulos externos**

En comparación con otras células presentadores de antígenos las dendríticas son muy eficientes en la inducción de la respuesta específica contra el antígeno por parte de los linfocitos T.

Además presentan gran variedad de receptores, entre ellos lectinas, TLRs (toll-like-receptors), NODRs (NOD-like-receptors) y helicasas, a través de los cuales pueden sentir microbios y daños tisulares (característicos del cáncer) como altos niveles de ácidos nucleicos pericelulares [11] Si las células dendríticas no reciben señales de maduración (como altos niveles de IL-10 [12]) se mantienen inmaduras y la exposición de los antígenos desencadena

dena la supresión de los linfocitos T en vez de su activación. Por tanto, la plasticidad de las células dendríticas junto con la existencia de sistemas con funciones determinadas hacen que estas células sean las principales reguladoras e iniciadoras de la respuesta inmunitaria contra el cáncer.



[Figura 3] Primeras etapas de inmunidad contra el cáncer: Presentación de los antígenos

### 3.2. Tipos de inmunoterapias

- 1) Anticuerpos monoclonales, los cuales son fármacos diseñados para unirse a blancos específicos en el cuerpo. Pueden causar una reacción inmunitaria que destruya células cancerosas. Otros tipos de anticuerpos monoclonales pueden "marcar" las células cancerosas para facilitar que el sistema inmunitario las encuentre y las destruya. Es posible referirse a estos tipos de anticuerpos monoclonales como terapias dirigidas.
- 2) Transferencia adoptiva celular es un tratamiento que intenta reforzar la capacidad natural de las células T para combatir el cáncer. Se toman células T del tumor, a continuación se aíslan las células T que sean más activas contra el cáncer del propio paciente, o se modifican los genes en las células T para hacerlas más capaces de encontrar y destruir las células cancerosas. Finalmente, se hacen crecer lotes grandes de estas células T en el laboratorio. Se tratará a los enfermos para reducir sus células inmunitarias de forma que el propio sistema inmune no destruya las células que se les inyectará por vía intravenosa (las células T que crecieron en el laboratorio).
- 3) Citocinas, las cuales son proteínas producidas por las células del paciente. Tienen funciones importantes en la reacción inmunitaria normal del cuerpo y en la capacidad del sistema inmuni-

tario para responder al cáncer. Los dos tipos principales de citocinas usadas para tratar cáncer son interferones e interleucinas.

- 4) Vacunas de tratamiento: trabajan contra el cáncer al reforzar la reacción de su sistema inmunitario a las células cancerosas. Las vacunas de tratamiento son diferentes de las que previenen las enfermedades.
- 5) Bacilo de Calmette-Guérin, BCG, es una inmunoterapia que se usa para tratar cáncer de vejiga. Es una forma debilitada de la bacteria que causa la tuberculosis. Cuando se inserta directamente en la vejiga con un catéter, el BCG causa una reacción inmunitaria contra las células cancerosas. También se está estudiando en otros tipos de cáncer.

### CONCLUSIONES

Por desgracia, el cáncer es una enfermedad en alza cuya incidencia en la población irá aumentando progresivamente a lo largo de los años de acuerdo a numerosos estudios. Hoy en día, con el uso de los tratamientos convencionales (poco específicos y efectivos) esta enfermedad es la primera causa de muerte a nivel mundial. Por tanto, es cuestión de tiempo que dichos tratamientos den paso a técnicas de mayor rendimiento adaptadas a cada paciente según el tipo de cáncer que este desarrolle.

La oncoinmunología es sin lugar a dudas un diamante en bruto, todavía por pulir, para el desarrollo de la medicina personalizada en pacientes de cáncer. Quién sabe, quizá en un futuro próximo podamos derrotar esta terrible enfermedad gracias a nuestro propio sistema inmune.

### REFERENCIAS

- [1] Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 1;132(5):1133-45.
- [2] Web del Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos> (Enlace web)
- [3] Web del diccionario del Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/common/popUps/popDefinition.aspx?id=CDR0000270742&version=Patient&language=Spanish> (Enlace web)
- [4] Palucka & Coussens, 2016
- [5] 2012 Thun, M.J., Henley, S.J., and Gansler, T. (2004). Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found. Symp.* 256, 6-21, discussion 22-28, 49-52, 266-269.
- [6] Coussens et al., 2013; Pardoll
- [7] Gabrilovich, D.I., Ostrand-Rosenberg, S., and Bronte, V. (2012). Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat. Rev. Immunol.* 12, 253-268.
- [8] Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y.J., Pulendran, B., and Palucka, K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 18, 767-811.



- [9] Balkwill, F., Charles, K.A., and Mantovani, A. (2005). Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 7, 211–217.
- [10] Steinman, R.M. (2012). Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu. Rev. Immunol.* 30, 1–22.
- [11] Pulendran, B. (2015). The varieties of immunological experience: of pathogens, stress, and dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 33, 563–606.
- [12] Ruffell, B., Chang-Strachan, D., Chan, V., Rosenbusch, A., Ho, C.M., Pryer, N., Daniel, D., Hwang, E.S., Rugo, H.S., and Coussens, L.M. (2014). Macrophage IL-10 blocks CD8+ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells. *Cancer Cell* 26, 623–637.



**Carmen Julia Pastor Maldonado** estudia actualmente Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. Compagina sus estudios con un trabajo como colaboradora en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. Se graduó en la Enseñanza Superior con Matrícula de Honor y ha asistido a varios cursos complementarios para ampliar su formación desde entonces.

# Neurogénesis

Javier Laynez Ferreiro

Resumen—Al contrario de lo dictado por la creencia popular, las neuronas sí son capaces de generarse pasada la etapa embrionaria, si bien, no de la misma manera que el resto de las células del cuerpo. Esto es posible gracias al IGF-I, una molécula que inicia, guía y mantiene este proceso durante todo el desarrollo humano y que podría ser la molécula clave en la lucha contra las enfermedades y procesos neurodegenerativos.

Palabras Claves— Neuronas, IGF-I, hipocampo, crecimiento, estimulación.



## 1. INTRODUCCIÓN

La neurogénesis, como su propio nombre indica, es el nacimiento o formación de las especializadas células del sistema nervioso, denominadas neuronas.

Hasta los años 90 se ha creído que este proceso se daba únicamente en el cerebro de los embriones o de los animales en etapas de madurez anteriores a la adulta y que, una vez se hubiera desarrollado completamente el cerebro, esas neuronas serían las encargadas de realizar todos los procesos cognitivos y funciones asociadas a ellas hasta la muerte del individuo, reduciéndose su número paulatinamente por la muerte natural de las mismas.

A lo largo de este artículo trataremos de arrojar un poco de luz sobre este tema tan desconocido e iremos reflexionando sobre los diversos estudios que se han realizado sobre este tema, así como de la necesidad de nuevos estudios más detallados para acercar esta cuestión a las potenciales aplicaciones de este conocimiento, como son la degradación neuronal y las enfermedades derivadas de ella.

## 2. EL PROCESO DE NEUROGÉNESIS A LO LARGO DE LAS DISTINTAS ETAPAS DE DESARROLLO

### 2.1. Desarrollo del feto:

Desde el decimotercero día de gestación, el feto humano comienza a desarrollar un protocerebro a partir de las células madre embrionarias, a razón de 250.000 neuronas por minuto, adquiriendo cada vez más complejidad.

A partir de la decimosexta semana se comienza a formar el resto de un básico sistema nervioso dando lugar, en torno a la vigesimoquinta semana, a un sistema nervioso completo y funcional que ahora requiere de estimulación para crear enlaces neuronales más fuertes. Si estos estímulos y enlaces no tuvieran lugar, las neuronas inconexas morirían, de modo que, durante su desarrollo, un feto posee muchas más neuronas de las que necesitará y de las que tendrá al salir del útero, ya que este proceso se dará en el octavo mes de gestación y en el perderá en torno a la mitad de las neuronas generadas durante su formación. Al final de su desarrollo, el cerebro tendrá

unos 100 billones de neuronas.

A partir de este momento, y paulatinamente, la frecuencia con la que se produce la neurogénesis irá disminuyendo hasta llegar a la etapa adulta, en la que existe una estabilidad en la generación de nuevas neuronas. Según los experimentos, una vez se vuelve adulto, un ratón descende su neurogénesis hasta el 10 %, mientras que en el ser humano descenderá hasta el 25% paulatinamente durante su vida adulta.

### 2.2 Funcionamiento de la neurogénesis en adultos:

La neurogénesis adulta, para cualquier mamífero, requiere una activación de las células madre neurales inactivas. Proceso que está regulado por una serie de estímulos y factores de crecimiento, que derivan de la insulina. Estos son, por sus siglas en inglés, los IGF-I (Insuline-like Growth Factor - I), IFG-II, y la propia insulina, aunque la afinidad que tienen por este tipo de células es 10 veces mayor para el IGF-I que para las otras dos moléculas

Cabe destacar que la composición molecular del IGF-I, es exactamente igual para mamíferos, aves y reptiles, y regula una gran cantidad de procesos según su concentración, tipo de célula sobre la que actúa y la etapa de desarrollo del individuo.

Esta sustancia es abundantemente producida en la etapa embrionaria por diversos tejidos, reduciéndose notablemente en las etapas posnatales. En adultos, el IGF-I es sintetizado en el hígado y regulado por la hormona del crecimiento, pasando al torrente sanguíneo. Al cerebro llegará mediante una proteína con liporreceptores que lo captarán y trasladarán por el líquido cefalorraquídeo y traspasará la barrera hematoencefálica mediante las células endoteliales, llegando directamente o mediante los astrocitos a las neuronas. Independientemente de la hormona del crecimiento, las propias neuronas del cerebro son capaces de generar pequeñas cantidades de IGF-I, así como ciertos tejidos del cerebro como son la zona subventricular del núcleo olfatorio y, sobre todo, el hipocampo, donde se encuentra una gran proporción del IGF-I y de la neurogénesis.

Esta sustancia es abundantemente producida en la etapa embrionaria por diversos tejidos, reduciéndose notablemente en las etapas posnatales. En adultos, el IGF-I es sintetizado en el hígado y regulado por la hormona del crecimiento, pasando al torrente sanguíneo. Al cerebro

llegará mediante una proteína con liporreceptores que lo captarán y trasladarán por el líquido cefalorraquídeo y traspasará la barrera hematoencefálica mediante las células endoteliales, llegando directamente o mediante los astrocitos a las neuronas. Independientemente de la hormona del crecimiento, las propias neuronas del cerebro son capaces de generar pequeñas cantidades de IGF-I, así como ciertos tejidos del cerebro, como son la zona subventricular del núcleo olfatorio y, sobre todo, el hipocampo, donde se encuentra una gran proporción del IGF-I y de la neurogénesis.

Es importante destacar que la región del hipocampo (Figura 1), es responsable de funciones como la memoria, la percepción y manejo del espacio, y es de vital importancia en el aprendizaje. Además, es una de las primeras zonas que se ven afectadas por el Alzheimer.



Fig.1. Hipocampo: situación, forma y razón de su nombre.

### 3. LA IMPORTANCIA DEL IGF-I:

Los numerosos estudios que ha llevado a cabo el CSIC-Instituto Cajal, determinan la importancia del IGF-I desde distintos puntos de vista [1]:

- **Proliferación celular:** se ha demostrado que el incremento de la concentración de IGF-I promueve un aumento considerable del número de células madre y progenitoras, especialmente en el hipocampo y el núcleo olfativo, tanto in vitro como in vivo. Este hecho podría ser importante para la recuperación tras pérdidas importantes propiciadas por enfermedades o traumas.
- **Supervivencia celular:** mediante la inhibición de la apoptosis, observándose una pérdida menor tanto de progenitores neurales como en múltiples tipos de neurona. De modo que un déficit de IGF-I disminuye la supervivencia de estas células frente a lesiones del hipocampo, según el experimento.

Este factor, unido a la proliferación neuronal que produce el IGF-I, podrían ser cruciales en la lucha contra enfermedades como el Alzheimer, mediante la regulación de ciertas sustancias capaces de degradar la mielina y la propia neurona. De esta manera no sólo se preserva la supervivencia neuronal, sino que se suplirían las que se van perdiendo.

Además, el IGF-I ha demostrado ser eficaz contra la pérdida gradual de ciertas funciones, asociada al envejecimiento producido por el estrés oxidativo y daños en el ADN, entre otros.

- **Migración celular:** Permite la salida de neuroblas-

tos de su zona de formación hacia el lugar final que debe ocupar en el sistema nervioso, determinando así la dirección de posicionamiento y estructurando la red neuronal.

Esto desemboca en una función de remodelamiento en caso necesario. En otras palabras, al igual que en un músculo se aumenta el número de células para reforzar el tejido en caso de ejercicio reiterado, se puede reforzar localmente zonas concretas del sistema nervioso migrando células progenitoras a estas zonas mediante el IGF-I

- **Otras funciones no neuronales:** Implantación del embrión en el útero, maduración de ciertos órganos, como los pulmones, crecimiento corporal en etapas embrionarias, regulación de las funciones ováricas, crecimiento de músculos y huesos en la etapa adulta, etc.

### 4. ESTIMULACIÓN DE LA NEUROGÉNESIS ADULTA.

Aunque la neurogénesis es un proceso natural que no se controla de forma activamente voluntaria, sí es posible, según estudios, estimular su actividad.

La neurogénesis, como la mayoría de procesos de nuestro cuerpo, se ve notablemente influenciada por el medio que nos rodea, existiendo experimentos ya antiguos que demuestran que ambientes con una mayor cantidad y calidad de estímulos favorecen un mayor desarrollo cerebral, tanto desde un punto de vista anatómico como funcional [2].

Otros factores importantes son las actividades tanto físicas como cognitivas que realizamos y los niveles de estrés a los que nos vemos sometidos.

De esta manera podemos destacar que obtendremos un aumento de la neurogénesis adulta mediante el ejercicio físico voluntario, como la natación o el atletismo, según muestran los resultados de las pruebas en ratones. Figura 2. [3]

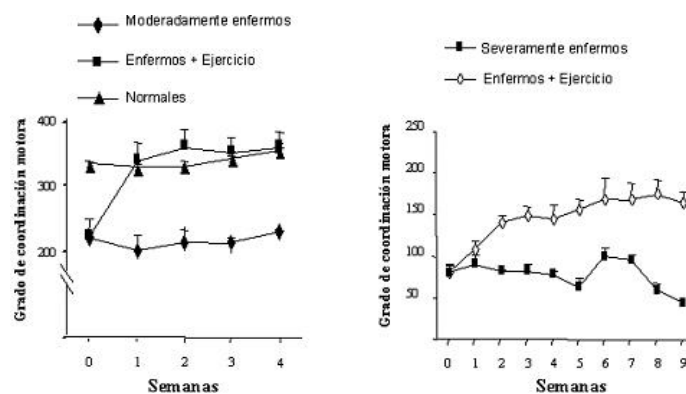


Fig.2. Resultados de las pruebas con ratones

Esto es debido a que al hacer ejercicio se activa el eje endocrino de la hormona del crecimiento en la hipófisis y del IGF-I procedente del hígado. [4]. Figura 3.



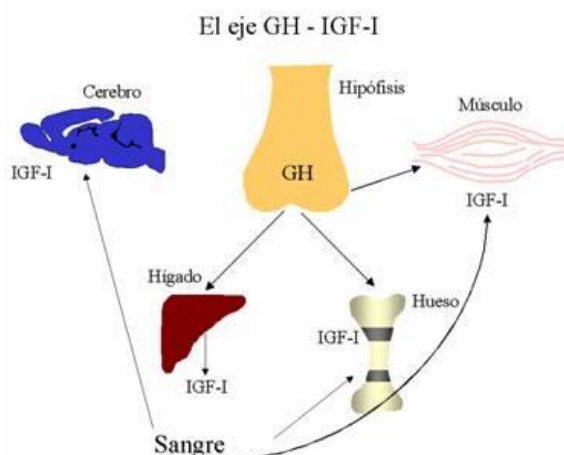


Fig.3. Eje endocrino de la hormona del crecimiento en la hipófisis y del IGF-I procedente del hígado.

Por otra parte, la interacción social, así como la oportunidad de aprendizaje y la ejercitación cognitiva, como el caso del estudio, propician en humanos este proceso de neurogénesis realizando, como en el caso anterior, no solo un aumento del número de neuronas implicadas sino también un posicionamiento concreto de las nuevas neuronas, creando los llamados caminos neuronales, que facilitan los procesos y conexiones entre neuronas, haciendo más eficiente el conjunto.

El estrés, por el contrario, tiene efectos negativos sobre la neurogénesis. A igual que una depresión psicológica puede afectar a la producción de muchas sustancias en el cuerpo, el estrés o la misma depresión pueden inhibir parcialmente la producción de IGF-I y, por consiguiente, la producción de nuevas neuronas.

Un efecto similar se puede observar en el caso de la privación del sueño. Un buen descanso es vital para la regulación de los procesos fisiológicos de nuestro cuerpo, y este no es una excepción. Por tanto, la falta de descanso disminuye la producción de IGF-I.

## 5. CONCLUSIONES

Desmentimos desde un principio el mito de que vivimos y morimos con las neuronas que tenemos al nacer, sin que se forme ninguna nueva, como aseguran aun a día de hoy muchas fuentes.

Y vemos así la importancia de un ambiente adecuado y de unas pautas y actitudes saludables en el ámbito individual, y la importancia, como colectivo, de la investigación en este campo por su potencialidad de atenuar los efectos de la edad y las enfermedades en el sistema nervioso, ya que el ser humano ha conseguido aumentar tanto su esperanza de vida que su cuerpo y su sistema nervioso llegan de forma decrepita a ciertas edades y aparecen complicaciones antes desconocidas.

Por tanto, es de gran importancia, en mi opinión, investigar los beneficios y los métodos adecuados de potenciar esta neurogénesis con fines médicos.

## AGRADECIMIENTOS

A Said Hamad Gomez, por la paciencia que requiere ser nuestro profesor y a todo aquel que lea este artículo, por dedicarle unos minutos de su tiempo. Gracias.

## REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA:

- [1] Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario-Abejón C (2016). IGF-I: A key growth factor that regulates neurogenesis and synaptogenesis from embryonic to adult stages of the brain. *Frontiers in Neuroscience* 10: article 52. PMID: 26941597.
- [2] Greenough WT, Black JE, Wallace CS (1987) Experience and brain development. *Child Dev* 58: 539-559.
- [3] Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C (1995) Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 373: 109.
- [4] Eva Carro Díaz, José Luis Trejo Pérez e Ignacio Torres Alemán, 2003. Efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro.

Nieto-Estévez V, Oueslati-Morales C, Li L, Pickel J, Morales AV, Vicario-Abejón C. Brain insulin-like growth factor-I directs the transition from stem cells to mature neurons during postnatal/adult hippocampal neurogenesis. *Stem Cells* doi: 10.1002/stem.2397. PMID: 27144663.



Javier Laynez Ferreiro Técnico superior en Salud Ambiental por el Instituto de Educación Secundaria Albert Einstein, estudiante del grado de Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide y alumno interno en el área de ecología.

# Safinamida para el tratamiento del Parkinson

Cristina González Heredia

**Resumen**— Safinamida es la primera entidad química aprobada en los últimos diez años para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se administra como tratamiento complementario a levodopa en pacientes con estadios medios o avanzados de la enfermedad. La novedad de Safinamida se basa en que además de su mecanismo de acción dopaminérgico, incluye una acción no dopaminérgica. Este doble mecanismo de acción incluye la inhibición potente, reversible y selectiva de la MAO-B, el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y la modulación de los canales de calcio tipo N, inhibiendo así la liberación anormal del glutamato. Los ensayos clínicos han determinado su eficacia para controlar los síntomas y las complicaciones motoras, además sugieren que safinamida tiene beneficios sobre el periodo ON y reduce el tiempo en OFF, sin aumentar el riesgo de discinesias. Por lo tanto, Safinamida mejora la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras Claves**— Inhibidor MAO-B, Parkinson, Safinamida, Tratamiento Parkinson, Xadago, .

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y crónico producido por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas, que se encuentran en la sustancia negra. Estas neuronas actúan en el sistema nervioso central y utilizan la dopamina como neurotransmisor primario que se encarga de transmitir la información necesaria para el correcto control de los movimientos. La etiología de la EP aún se desconoce [1]. Se trata de la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población y tiene una prevalencia de 150 casos por 100.000 habitantes.

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son los trastornos motores (bradicinesia, temblor, rigidez y anomalías posturales), aunque también presenta síntomas no motores (fatiga, dolor, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, estreñimiento y disfunción cognitiva). Los síntomas no motores se han relacionado con déficit de acetilcolina y noradrenalina. En cuanto a los síntomas primarios, fluctuaciones motoras, discinesias y pérdida de células neuronales, se cree que el glutamato y otros neurotransmisores desempeñan un papel importante en su patogénesis. Estos síntomas influyen en la calidad de vida del paciente [2].

El desarrollo de la enfermedad de Parkinson es degenerativo y generalmente se desarrolla en varias etapas. La etapa inicial dura aproximadamente cinco años y abarca desde el comienzo de los síntomas de intensidad leve y la aparición de complicaciones derivadas de la terapia farmacológica. La etapa intermedia, entre los cinco y diez años después del inicio de la enfermedad, se caracteriza por la aparición de las complicaciones motoras y la mayor intensidad de los síntomas no motores. En la etapa avanzada los síntomas se intensifican, las manifestaciones motoras no responden al tratamiento y presenta síntomas neuropsiquiátricos y del sistema nervioso autónomo [3].

Actualmente, el tratamiento de la EP es exclusivamente sintomático, y tiene como objetivo terapéutico conseguir mejorar la situación funcional para poder realizar las

actividades básicas de la vida diaria de manera adecuada, mantener la independencia funcional durante el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Las estrategias de tratamiento dependen de la edad del paciente, la fase de la enfermedad, lo síntomas y otros factores. Existen varios medicamentos autorizados para la EP [3]. Los tratamientos de primera línea incluyen la levodopa, los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la monoaminoxidasa-B (IMAO-B). La primera línea de tratamiento es la levodopa, se trata de un precursor endógeno de la dopamina. La levodopa es el tratamiento más eficaz para la EP y más del 75% de los pacientes con EP la recibe. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con levodopa provoca oscilaciones de respuesta, es decir, fases de funcionamiento normal (periodos con respuesta, ON) y de reducción funcional (periodos sin respuesta, OFF) [4].

Safinamida (Xadago) es la primera molécula con un doble mecanismo de acción aprobada en la última década para el tratamiento de la EP en estadio medio o avanzado con fluctuaciones motoras. Se trata de un inhibidor reversible de la MAO-B y se administra como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa [4]. Bloquea la enzima monoaminoxidasa tipo B (que descompone la dopamina), ayudando así a restaurar los niveles de dopamina en el cerebro y mejorar los síntomas del paciente. La novedad de la safinamida es que también tiene una acción no dopaminérgica, ya que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, lo cual permite modular la liberación anormal del glutamato [5].

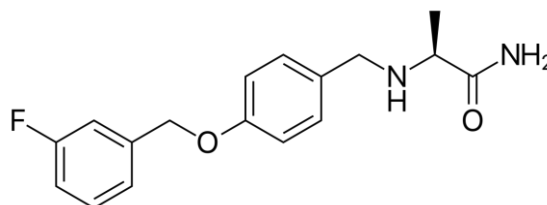


Figura 1. Estructura química de Safinamida.

## 2. MECANISMO DE ACCIÓN DE SAFINAMIDA

Safinamida((S)-(+)-2-(4-(3-fluorobenziloxi) benzilamina) propanamida) (Figura 1) es un derivado del bencilamino con doble mecanismo de acción: dopaminérgico y no dopaminérgico [6]. Su potencial tóxico en el Sistema Nervioso Central es muy bajo [7]. En cuanto a la acción dopaminérgica, safinamida aumenta los niveles de dopamina en el cerebro a través de la inhibición de MAO-B. La acción no dopaminérgica se basa en el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y la modulación de los canales de calcio tipo N, inhibiendo la liberación de glutamato [6]. Además, reduce la duración y la intensidad de la discinesia inducida por levodopa [4]. Sin embargo, el principal efecto de safinamida es debido al mecanismo dopaminérgico. En los seres humanos, el 80% de la dopamina es metabolizada por la MAO-B y cuando ésta se inhibe de forma selectiva, tiene un efecto terapéutico en el tratamiento de la EP. Safinamida es un potente inhibidor, altamente selectivo y reversible de la MAO-B. Al tratarse de un inhibidor completamente reversible, hace posible el tratamiento con otros fármacos sin que exista interacción. La selectividad de Safinamida para MAO-B es superior a la de otros inhibidores, como por ejemplo selegilina y rasagilina. A través de la inhibición de la MAO-B, la safinamida puede prevenir la formación de toxinas o productos de radicales libres durante los procesos oxidativos, contribuyendo así a la neuroprotección [8].

En la actualidad existen otros inhibidores de la MAO-B pero no tienen el resto de mecanismos de acción que tiene safinamida [2]. Ésta, modula las corrientes de calcio de tipo N al mismo tiempo que inhibe la liberación presináptica del glutamato, uno de los excitotóxicos más relevantes para la muerte neuronal. A altas concentraciones de  $K^+$ , la liberación del glutamato es mediada por el  $Ca^{2+}$ ; de modo que la safinamida inhibe la liberación de glutamato bloqueando la movilización de los canales de calcio tipo N [8]. La inhibición del glutamato puede reducir la discinesia y proteger contra la excitotoxicidad [9].

Así mismo, safinamida también tiene un efecto normalizador sobre los canales de sodio dependientes de voltaje, los bloquea únicamente en condiciones anormales [8].

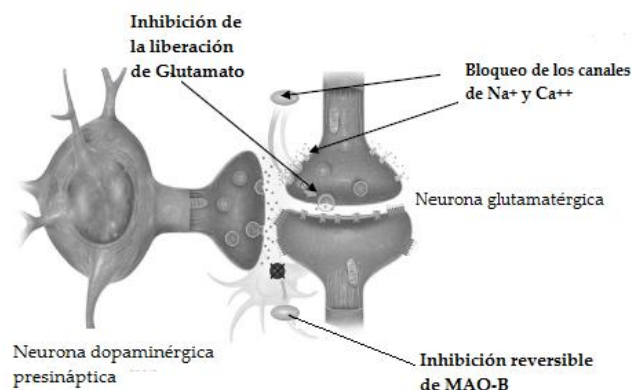


Figura 2. Propiedades farmacológicas clave de Safinamida.

## 3. FARMACODINÁMICA DE SAFINAMIDA

Safinamida es soluble en agua y se absorbe rápidamente después de su administración oral, alcanzando una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) en 1,8-2,8 horas. La semivida de eliminación es de 21 a 24 horas, por tanto se administra una vez al día. La  $C_{max}$  aumenta linealmente de forma proporcional a la dosis, por lo que presenta una cinética de primer orden. La ingesta de alimentos no afecta al grado de absorción de safinamida [4], [8].

Safinamida se somete a una biotransformación casi completa a través de tres vías metabólicas diferentes, solo el 10% de una dosis se excreta sin cambios en la orina. La principal vía metabólica implica la oxidación hidrolítica de la amida, siendo el principal metabolito derivado el ácido safinamídico. Otras vías metabólicas implican la escisión oxidativa del enlace amina de safinamida o del ácido safinamídico (que forma ácido N-desalquilado) y la escisión oxidativa del enlace éter (formando safinamida O-desbencilada). Ninguno de estos metabolitos tiene actividad farmacológica [4], [7].

### 3.1. Administración de Safinamida en caso de insuficiencia hepática y otras afecciones

Según los ensayos realizados, se debe usar una dosis reducida de safinamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave [4], degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave [3]. Safinamida no necesita ajustar su dosis en base a la edad, el sexo, el peso o la exposición a levodopa [10].

### 3.2. Interacciones Farmacocinéticas

Actualmente no se han detectado interacciones farmacológicas relevantes de safinamida, a través de la inhibición o inducción de la amidasa (enzima implicada en su metabolismo), con otros fármacos comercializados. La concentración de Safinamida no parece estar tampoco asociada con una inhibición o inducción enzimática significativa [4], [9]. En pacientes donde se administran de manera conjunta Safinamida y levodopa o antagonistas dopaminérgicos, el aclaramiento de safinamida no se ve afectado. Así mismo, la farmacocinética de levodopa tampoco se ve alterada por safinamida [4], [7].

Sin embargo, la administración conjunta de Safinamida con otros inhibidores de la MAO, puede conducir a crisis hipertensivas como resultado de la inhibición no selectiva de MAO. Por lo tanto, está contraindicado el uso conjunto de Safinamida con otros inhibidores de la MAO. La Safinamida puede ser administrada junto a antidepresivos pero con precaución, aunque se debe evitar la fluoxetina o la fluvoxamina [4], [7].

## 4. EFICACIA, TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

Según los ensayos clínicos Estudio 016 y SETTLE, en comparación con el placebo, la safinamida 50-100mg/día administrada junto con levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos, es eficaz para aumentar el tiempo total medio sin discinesias en pacientes de fase media o avan-



zada con la EP con fluctuaciones. Según los estudios citados anteriormente, Safinamida también es eficaz en otros términos, incluyendo una mejora en la función motora. Durante el tratamiento a largo plazo (Estudio 018) no hubo una mejora significativa en la discinesia, por el contrario en los estudios con una duración de 6 meses y 24 meses de tratamiento sí hubo mejoría. En particular, se asoció la dosis de 100mg/día con las mejoras en el tiempo ON sin discinesia problemática, en el tiempo OFF, la función motora, el estado clínico y la calidad de vida de los pacientes. En el estudio 018 no se cumplió con el criterio de valoración primario (escala de discinesia: DRS), esto pudo deberse a la participación en el estudio de un grupo de pacientes con discinesias moderadas y severas al inicio del estudio. De hecho, en un análisis pos hoc de este subgrupo de pacientes, la safinamida mejoró significativamente las puntuaciones DRS [11].

Un estudio post hoc de los datos del estudio 016 y de SETTLE, sugiere que la safinamida también puede tener un efecto positivo sobre el dolor, uno de los síntomas no motores de la EP, lo cual puede deberse al mecanismo de acción no dopaminérgico [12].

En modelos animales Safinamida ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras y neuroreductoras, que se pueden atribuir a su actividad no dopaminérgica, pero no existen datos acerca de esta posible neuroprotección en humanos [4]. Sería interesante seguir investigando sobre los posibles efectos neuroprotectores de Safinamida en pacientes con la EP.

## 5. CONCLUSIONES

Safinamida ha sido recientemente aprobada en Europa como terapia complementaria a levodopa o en combinación con otros fármacos en pacientes con EP en fase media o avanzada con fluctuaciones motoras.

El lanzamiento del fármaco representa un avance importante para pacientes con Parkinson ya que ha demostrado efectos significativos en las fluctuaciones, permite controlar mejor los periodos de inacción de la levodopa, sin aumentar las complicaciones motoras, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Otra característica importante de safinamida es, que a diferencia de otros fármacos, la acción es selectiva casi sin efectos secundarios. Safinamida introduce una novedad dentro de los fármacos para el tratamiento de la EP por sus propiedades no dopaminérgicas además de las dopaminérgicas, pudiendo mejorar las discinesias y otros síntomas no motores.

Desde un punto de vista clínico, en vista de la mejor seguridad y tolerabilidad de Safinamida, una ventaja futura podría ser la reducción de las dosis de levodopa y de los agonistas dopaminérgicos.

## REFERENCIAS

[1] E. Peñas Domingo, M. Gálvez Sierra, M. Marín Valero, and M. Pérez-Olivares Castiñeira, *El libro blanco del Parkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro*. 2015.

[2] Ministerio de sanidad, "Informe de Posicionamiento Terapéutico de safinamida," *Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, pp. 1–7, 2016.

[3] European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease*, vol. 44, no. June. 2012.

[4] H. A. Blair and S. Dhillon, "Safinamide: A Review in Parkinson's Disease," *CNS Drugs*, vol. 31, no. 2, pp. 169–176, 2017.

[5] R. N. Taddei, F. Spinnato, and P. Jenner, New Symptomatic Treatments for the Management of Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease, *International Review of Neurobiology*, pp. 407–452, 2017.

[6] European Medicines Agency, *Xadago Assessment Report*. 2014.

[7] T. Müller and P. Foley, "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Safinamide," *Clinical Pharmacokinetics*, 2016.

[8] F. Stocchi and M. Torti, "Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide," *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 10, pp. 609–618, 2016.

[9] L. Dézsi and L. Vécsei, "Safinamide for the treatment of Parkinson's disease," *Expert Opinion Investigational Drugs*, vol. 23, no. 5, pp. 729–742, 2014.

[10] M. Fabbri, M. M. Rosa, D. Abreu, and J. J. Ferreira, "Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease," *Neurodegenerative Disease Management*, vol. 5, no. 6, pp. 481–496, 2015.

[11] R. Borgohain, J. Szasz, P. Stanzione, C. Meshram, M. H. Bhatt, D. Chirilineau, F. Stocchi, V. Lucini, R. Giuliani, E. Forrest, P. Rice, and R. Anand, "Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 29, no. 10, pp. 1273–1280, Sep. 2014.

[12] C. Cattaneo, P. Barone, E. Bonizzoni, and M. Sardina, "Effects of Safinamide on Pain in Fluctuating Parkinson's Disease Patients: A Post-Hoc Analysis," *Journal Parkinson's Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 95–101, Feb. 2017.



**Cristina González Heredia** recibió el título de Graduada en Bioquímica por la Universidad de Murcia en 2016. Actualmente es estudiante de primer curso del Máster en Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Nanoterapia para el Alzheimer

Lucía Rodal-Bravo

**Resumen**—Con el aumento de la esperanza de vida, las afecciones relacionadas con el envejecimiento se hacen cada vez más frecuentes, provocando una demanda creciente de tratamientos para las mismas. Un ejemplo de ello son las enfermedades asociadas a la degeneración neuronal. En los últimos años se han desarrollado diferentes terapias dirigidas a mejorar los síntomas y la calidad de vida de las personas que las padecen. Sin embargo, existe un problema principal para la obtención de terapias mejores y más efectivas, la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), que evita que los fármacos administrados a los pacientes pasen desde la sangre al cerebro. En este contexto, las terapias con nanopartículas se presentan como una opción prometedora, ya que debido a su pequeño tamaño y a la posibilidad de dotarlas de especificidad, son capaces de atravesar la barrera y liberar el fármaco en el lugar donde debe realizar su función.

**Palabras Claves**— Alzheimer, Barrera Hematoencefálica, Envejecimiento, Nanoterapia, Neurodegeneración.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida progresiva de la estructura y función neuronal, que producen una serie de síntomas relacionados con el movimiento y la memoria. Estas enfermedades afectan a una parte importante de la sociedad, y van aumentando su incidencia según crece la edad de la población, produciendo grandes costes económicos y sociales. Por ello, es necesario la búsqueda de terapias que aborden las causas principales de estas enfermedades, reduciendo así estos problemas, tanto para los pacientes como para la sociedad [1].

## 2. DIFICULTAD DE TRATAMIENTO

### 2.1. Barrera hematoencefálica

Cuando se trata de buscar tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas, el principal obstáculo lo presenta la barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera se encuentra en los capilares, separando el compartimento sanguíneo del cerebro y está formada por varios tipos celulares -células endoteliales, membrana basal, pericitos y astrocitos- que le ayudan a realizar su función (figura 1).

La función de la BHE es proteger el cerebro de daños externos; evitando el acceso de compuestos tóxicos y dejando pasar aquellos necesarios para el metabolismo. Por esta razón, las células de los capilares en el cerebro están más estrechamente unidas, permitiendo una mayor restricción en el paso de moléculas al mismo.

Debido a esta estructura, el transporte de fármacos también se ve impedido y la mayoría de los compuestos, aunque prometedores en ensayos in vitro, son incapaces de atravesar esta barrera hasta el cerebro [2], [3]. Además, la tolerancia y eficacia de los fármacos se ve afectada negativamente, por lo que las dosis empleadas deben de ser mayores causando unos efectos adversos más severos[3].

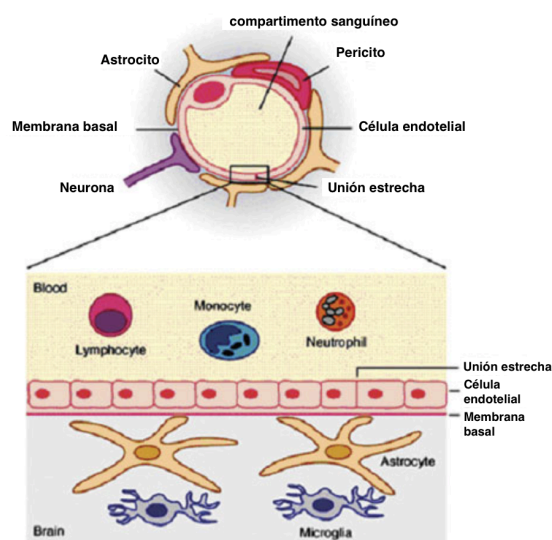


Fig. 1. En la imagen se muestran los componentes y la estructura de la barrera hematoencefálica. Imagen modificada de la referencia [2].

Por estas razones, el paso a través de la BHE ha sido un reto durante muchos años, y la mayoría de estrategias probadas han resultado dañinas para la misma, afectando a su integridad o funcionalidad [2]. Consecuentemente la nanoterapia presenta una ventaja clara frente a otras terapias, ya que no necesita modificar la BHE para introducir los compuestos terapéuticos en el cerebro.

## 3. DISEÑO DE NANOPARTÍCULAS

La nanotecnología es la ciencia que se dedica a la aplicación de los nanomateriales o nanopartículas (NPs) para el beneficio humano. Los nanomateriales pertenecen a la escala nanométrica (1-100nm) y poseen unas características físicas, químicas y biológicas diferentes, tanto de los materiales a escala macroscópica como de los átomos o moléculas. Estas características permiten desarrollar apli-

caciones muy variadas como farmacológicas, cosméticas y electrónicas entre otras; un ejemplo de ello es el empleo de las nanopartículas para el diagnóstico o tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas [4].

### 3.1. Nanopartículas y transporte de fármacos

Una de las aplicaciones principales de las NPs en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas es el transporte de fármacos al cerebro.

El transporte de fármacos con NPs tiene varias ventajas con respecto a otros métodos. En primer lugar, el empleo de transportadores permite una liberación controlada de los fármacos, de manera que es posible disminuir los niveles en sangre de los mismos. Además, es posible dirigir el lugar de liberación, por lo que el efecto será más específico para las áreas del cuerpo que requieran el tratamiento y se reducirán los efectos adversos derivados del mismo. Finalmente, las cantidades de agentes terapéuticos necesarios para el tratamiento también son menores, reduciéndose sus costes y su desecho. Con todas estas ventajas, el empleo de NPs permite mejorar el transporte de fármacos a través de la BHE y por ello resultan prometedoras en la obtención de tratamientos para diversas enfermedades neurodegenerativas [2].

### 3.2. Características de las NPs transportadoras

Las NPs poseen características o propiedades especiales, que son debidas a su tamaño y que las hacen idóneas para el transporte de fármacos. Estas propiedades son diferentes para cada tipo de NP y son esenciales para conocer el comportamiento de las mismas en el organismo (y por tanto la posibilidad de que atraviesen la BHE). Por ello, es necesario controlar dichas propiedades, a través de su diseño, de manera que permitan la realización de terapias seguras y efectivas.

El tamaño de las NPs es de especial importancia en su empleo para el tratamiento, siendo las NPs más pequeñas (de menos de 100nm) las más efectivas en el paso de la BHE [2], [5]. Otro parámetro a considerar es el potencial Zeta, que es la carga total de la superficie de una nanopartícula en un medio y que influye en la estabilidad de la NP en suspensión. El potencial Zeta afecta a las interacciones entre las NPs y las células, por lo que también es necesario tenerlo en cuenta para el transporte de fármacos a través de la barrera.

Además del tamaño y el potencial Zeta es necesario tener en cuenta (y optimizar) otras características de las NPs para mejorar su comportamiento en el organismo. Algunas características importantes son: la forma, la conformación tridimensional, la composición, la afinidad a diversas moléculas celulares, y la dosis necesaria.

El mecanismo exacto por el que las NPs interactúan con las membranas celulares no está del todo claro, aunque se sabe que existen varias rutas - pinocitosis, endocitosis o transcitosis mediada por receptores - por las que puede ocurrir el transporte. Estas diferentes situaciones de transporte dependerán, de nuevo, de las características de las nanopartículas empleadas [2], [4].

### 3.3. Funcionalización de NPs

La funcionalización de la superficie de las nanopartículas es otro aspecto importante para las aplicaciones médicas de las mismas. La funcionalización puede influenciar la distribución, transporte y respuesta biológica de las NPs, permitiendo mejorar, entre otras cosas, el direccionamiento a zonas específicas del organismo o el paso de la BHE; por ejemplo, mediante la funcionalización con anticuerpos que promuevan la transcitosis mediada por receptores (figura 2).

Existen varias formas por las cuales se puede realizar esta funcionalización: i) mediante el recubrimiento con polímeros biocompatibles o ii) por conjugación con moléculas para el direccionamiento, la visualización o la mejor penetración de las NPs. Sin embargo lo más común es la combinación de ambos, ya que permite la obtención de varias funciones mejorando la actividad de las nanopartículas producidas [4]. En definitiva, la funcionalización permite mejorar la actuación de las NPs, tanto in vitro como in vivo [2].

## 4. NPs Y ALZHEIMER

La investigación sobre el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y en concreto del Alzheimer, se ha visto bastante obstaculizada debido a las limitaciones presentadas en el transporte a través de la BHE. Actualmente no existen terapias efectivas para el tratamiento de las mismas.

Sin embargo, las NPs podrían solucionar este problema, transportando fármacos a través de la BHE, y permitiendo mejorar y desarrollar terapias para varias de ellas. Pudiendo citar el Parkinson, la Esclerosis Lateral Amiotrófica o el Alzheimer, del que hablaremos con mayor profundidad [4].

### 4.1. Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Ya en 2010 afectaba a más de 25 millones de personas en el mundo y podría llegar a 100 millones para el 2050.

El Alzheimer se caracteriza por dos lesiones principales: i) la agregación de péptidos  $\beta$ -amiloides en placas y ii) el enmarañado de neurofibrillas intraneuronales, que están compuestas de formas hiperfosforiladas de la proteína Tau, asociada a microtúbulos. Ambas lesiones llevan a un deterioro neuronal y sináptico asociado a neuroinflamación [4], [6].

Actualmente, existen varias hipótesis para el tratamiento del Alzheimer. Los tratamientos más empleados incluyen: inhibidores de la colinoesterasa, que producen una acumulación de acetilcolina, y mementine, un antagonista del receptor NMDA. Sin embargo, estos fármacos tienen únicamente beneficios a corto plazo y no solucionan las causas reales de la enfermedad ni previenen su progresión [4], [6]. Por ello resulta interesante la búsqueda de tratamientos dirigidos a las lesiones que producen

propriadamente la enfermedad, como tratamientos para la agregación de neurofibrillas, que se considera desencadenante de la enfermedad, o el depósito de péptidos  $\beta A$ , característica invariable de todas las formas de Alzheimer. Para ambas lesiones se han probado varias estrategias diferentes, sin embargo los resultados no han sido los esperados y los tratamientos aprobados para la enfermedad siguen siendo puramente paliativos [6]. Parte de la razón de que esto ocurra es la limitación de la BHE; por ello, las terapias basadas en nanopartículas se presentan como una posible solución.

## 5.2. Terapias basadas en NPs

Los tratamientos para el Alzheimer basados en NPs se centran principalmente en la liberación de fármacos en el cerebro, o bien en la inmunoterapia; con anticuerpos dirigidos a los péptidos  $\beta A$  o a la proteína Tau (figura 2).

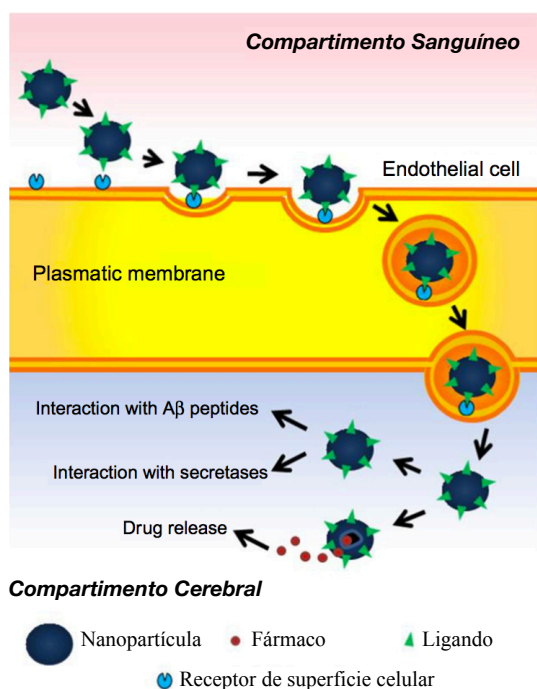


Fig. 2. Esquema de diferentes terapias con NPs para el tratamiento del Alzheimer. Las nanopartículas interaccionan con los receptores de transcitosis de la BHE y la atraviesan realizando su acción en el cerebro: Liberación de fármacos o interacción con antígenos (inmunoterapia o diagnóstico). Imagen modificada de la referencia [6].

En general, estas terapias basadas en NPs se relacionan con varios aspectos beneficiosos: i) un incremento del paso a través de la BHE, ii) una reducción de las concentraciones del péptido  $\beta A$  y la proteína Tau, y iii) la recuperación inducida de memoria. Además, el empleo de NPs para el encapsulamiento de fármacos ha mostrado otras mejoras, tanto en su comportamiento fisicoquímico (p.ej. en la solubilidad), como en el biofarmacéutico (p. ej. en la toxicidad, direccionamiento y otros), lo que permite

una mayor eficacia y seguridad en el tratamiento.

Por último, también es de gran importancia el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico con NPs, ya que las concentraciones bajas de los biomarcadores en estadios tempranos de la enfermedad, hacen imposible la detección precoz de la misma y por tanto, el tratamiento adecuado de la enfermedad desde su inicio [6].

No obstante, a pesar de los resultados prometedores, obtenidos en fases preclínicas, actualmente no existen terapias para el Alzheimer basadas en NPs en ensayo clínico.

## 6. CONCLUSIONES

Pese a la falta de ensayos clínicos en el uso de NPs para las enfermedades neurodegenerativas, posiblemente debido a la novedad del empleo de las mismas en este campo, las NPs presentan resultados muy esperanzadores para el tratamiento y diagnóstico temprano de las mismas, bien sea por la mejora de las características de fármacos previamente empleados (con un mayor paso de la BHE, menor toxicidad y otros) o por el desarrollo de nuevas aplicaciones.

Además, el pequeño tamaño de las NPs, la posibilidad de diseñarlas y especialmente de funcionalizar su superficie, las hace idóneas para el transporte de fármacos, permitiendo conseguir los niveles adecuados de los mismos en el cerebro, a la vez que se reducen las concentraciones en otras regiones.

Las NPs permiten el tratamiento simultáneo y más eficaz de varias patologías asociadas a la enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. En definitiva, son una opción prometedora para la mejora en el pronóstico y el avance de la enfermedad, haciendo posible el desarrollo de mejores terapias y finalmente mejorando las condiciones de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. M. Garcés, Universidad Complutense y NeuroAlianza, "Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social", documental report, Nov. 2014.
2. C. Celia, D. Cosco, D. Paolino and M. Fresta, "Nanoparticulate Devices for Brain Drug Delivery," *Med. Res. Rev.*, no. 5, pp. 716-56, Sep 2011, doi: 10.1002/med.20201.
3. S. Hernando, O. Gartzandia, E. Herran, J.L. Pedraz, M. Igartua and R. M. Hernandez, "Advances in nanomedicine for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases," *Nanomedicine (Lond)*, vol. 11, no. 10, pp. 1267-85, May 2016, doi: 10.2217/nmm-2016-0019.
4. D. S. Adaya, L. Aguirre-Cruz, J. Guevara, and E. Ortiz-Islas, "Nanobiomaterials' applications in neurodegenerative diseases," *J. Biomater. Appl.*, vol. 31, no. 7, pp. 953-984, Feb 2017, doi: 10.1177/0885328216659032.
5. G. Sonavane, K. Tomoda and K. Makino, "Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size.," *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, vol. 66, no. 2, pp. 274-80, Oct 2008, doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.07.004.
6. D. Carradori, A. Gaudin, D. Brambilla and K. Andrieux "Appli-



cation of Nanomedicine to the CNS Diseases," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 130, pp. 73-113, Jul 2016, doi: 10.1016/bs.irn.2016.06.002.



**Lucía Rodal-Bravo** recibió el título de Graduada en Biotecnología por la Universidad de Cádiz en 2016. Actualmente es estudiante del Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla.

# Efectos de los medicamentos en el medio ambiente

Elena Torelló Fernández

Resumen— El consumo excesivo de medicamentos y las características químicas de los mismo tienen diversos efectos en los seres humanos. La ciencia que estudia estos efectos es la farmacovigilancia. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una disciplina emergente, llamada Ecofarmacovigilancia, que estudia los efectos que los fármacos que llegan al medioambiente tienen sobre las personas y los animales. Existen diversas vías de entrada de estos compuestos químicos al medio ambiente , así como numerosas especies afectadas. No obstante aun queda mucho por investigar.

Palabras Claves— Ecofarmacovigilancia, efectos toxicos, medio ambiente, fármaco.



## 1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha incrementado el consumo de medicamentos sobre todo en los países desarrollados. Este consumo excesivo está relacionado con el aumento de los desechos de estos compuestos químicos , los cuales, terminan en el medioambiente en el cual sufren varias reacciones químicas y biológicas por lo que son transformados y pueden obtenerse subproductos más tóxicos que los compuestos padres.

Debido al aumento de la presencia de fármacos en el medio ambiente , surge el concepto de ecofarmacovigilancia que es la ciencia que estudia los efectos que tienen los fármacos que terminan en el medioambiente en los seres humanos y animales.

Existen numerosos estudios que demuestran que estos compuestos químicos pueden afectar a distintas especies. Los esteroides pueden afectar a la reproducción y al comportamiento sexual mediante la feminización de peces machos, con la consiguiente disminución de dichas especies.

Los AINEs y particularmente el diclofenaco, provoca en los buitres un cuadro de insuficiencia

renal con desenlace mortal, lo que ha comportado prácticamente la extinción de la población en determinados lugares.

Por otro lado, los antidepresivos ISRS, como fluoxetina muestran una afectación preferente por diversas especies acuáticas.

## 2. ¿QUÉ ES LA ECOFARMACOVIGILANCIA?

La ecofarmacovigilancia es una rama de la farmacovigilancia (ciencia que estudia los efectos de los medicamentos en los seres humanos que consumen dichos medicamentos) que estudia la entrada y efectos adversos de los PAF en el medio ambiente tras ser utilizados por los humanos o animales [1].

A diferencia de la Farmacovigilancia cuyo estudio empieza con la vigilancia después de comercializar los medicamentos, la Ecofarmacovigilancia comienza desde la producción del medicamento hasta la eliminación de los mismos [2].

### 3. CICLO DE VIDA DE LOS MEDICAMENTOS Y LAS VIAS DE ENTRADA EN EL MEDIOAMBIENTE

Los humanos utilizamos medicamentos diariamente y liberamos estas sustancias químicas al medio ambiente.

El ciclo de vida básico de un medicamento consta de varias etapas como se ilustra en la figura. (Figura 1)

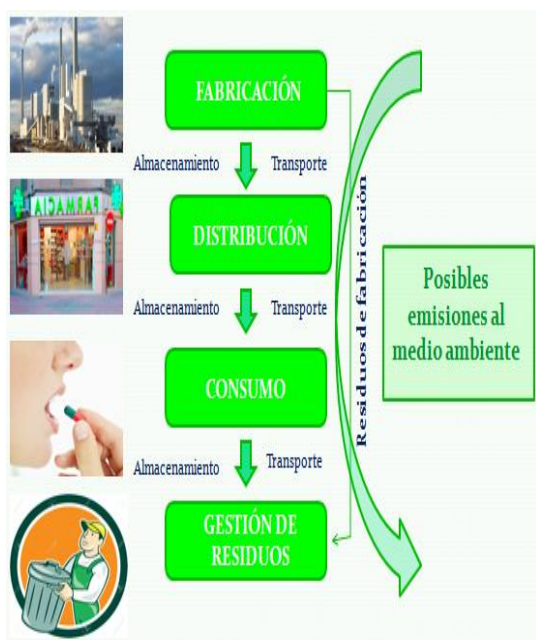


Figura 1. Fases del ciclo de vida [3].

Los medicamentos en el medio ambiente se transforman y se transfieren entre los diferentes compartimientos. La concentración de medicamentos depende de la localización geográfica, las prácticas de la administración local, la estacionalidad y los factores ambientales específicos [3].

Los PAF llegan al medio ambiente por diferentes rutas. (desecho inadecuado, orina, heces, etc).

Muchos PAF no son eliminados totalmente por las plantas de tratamiento. La liberación de las aguas residuales sin tratar o posibles eventos de desbordamiento, tienen como consecuencia la liberación de los PAF a los ríos. Los PAF pueden llegar a filtrarse en las aguas subterráneas las cuales son suministros de agua potable. Por lo tanto, los PAF pueden ser 'reciclados' de forma

involuntaria en los seres humanos a través del agua potable. Durante el tratamiento de aguas residuales, muchos PAF son asociados con el lodo de aguas residuales, cuyas concentraciones son mucho más altas que en las aguas tratadas. Este lodo se aplica a menudo a tierras de cultivo agrícola por lo que estos cultivos pueden llegar a absorber los PAF, existiendo la posibilidad de exponer involuntariamente a los humanos que consumen dichos alimentos [4].

Además, ciertos medicamentos son muy solubles en lípidos pudiendo acumularse en los tejidos grasos de animales y de este modo se pueden introducir en la cadena alimentaria [3].

### 4. CONSECUENCIAS E IMPACTO MEDIOAMBIENTAL ASOCIADO A LOS MEDICAMENTOS

La exposición de PAF en agua y suelos puede contribuir a:

1) La extinción de especies y desequilibrio en los ecosistemas más sensibles. Muchos de los fármacos y sus metabolitos afectan a los sistemas reproductivos de algunas especies acuáticas [5] o provocan insuficiencia renal con desenlace mortal en buitres [6]. Todo esto conlleva a la reducción de especies lo cual puede desequilibrar ecosistemas y afectar a otras muchas especies, ya que cada animal tiene su función en la escala trófica.

2) Consecuencias genéticas, inmunológicas y hormonales. Tanto en los seres humanos como en especies animales, se ha detectado que la presencia de hormonas sexuales en el agua ha llegado a provocar la feminización de peces machos [7], así como la disminución en el recuento de espermatozoides de algunos hombres [8].

3) Desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos.

Debido a la presencia de antibióticos en aguas superficiales y suelos, ciertos microbios ambientales no patógenos que se encuentran en el medio ambiente pueden volverse resistentes y por medio de ciertas condiciones logran entrar en los animales o en los humanos [9][10].

Las poblaciones más vulnerables (mujeres embarazadas, niños, etc) pueden tener un mayor riesgo a la exposición de los PAF.

En cuanto a la seguridad alimentaria, este supone un gran problema ya que los residuos de medicamentos se introducen en la cadena alimentaria. Esto puede llegar a producir una colonización del tubo digestivo humano por bacterias resistentes a ciertos antibióticos [11].

## 5. ESTUDIOS DE ECOFARMACOVIGILANCIA

La presencia de concentraciones de fármacos en el medio ambiente (aguas subterráneas, aguas superficiales y sedimentos) se ha objetivado en un amplio número de estudios internacionales y nacionales mediante métodos analíticos y equipos de detección precisos y sensibles.

No obstante existen importantes limitaciones metodológicas en la realización de los estudios de ecotoxicidad, derivadas tanto de la escasa utilización de estándares cualitativos de referencia, como de la escasa realización estudios de seguimiento y control; así como, relacionadas con la incertidumbre para establecer una relación de causalidad entre las concentraciones de fármacos en el medio ambiente y los efectos nocivos observados.

### 5.1. Principales fármacos implicados

Tras numerosos estudios se puede objetivar que los principales fármacos o grupos terapéuticos en los que se ha demostrado de forma específica sus efectos nocivos para el medio ambiente son los medicamentos hormonales como los esteroides y particularmente los estrógenos (etinilestradiol), los antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco), los antibióticos (tetraciclinas, macrólidos), los antidepresivos (fluoxetina), los citotóxicos o antineoplásicos v los antiparasitarios (ivermectina).

### 5.2. Principales especies afectadas

Mientras que las principales especies afectadas en las que se ha demostrado de forma específica los efectos nocivos de los medicamentos presentes en el medio ambiente son los peces o animales acuáticos y los buitres.

### 5.5. Principales efectos

Los efectos nocivos predominantes que se han observado son las alteraciones del proceso reproductivo y comportamiento sexual mediante la feminización de peces machos y disminución de la reproducción; así como, la insuficiencia renal con desenlace mortal en los buitres, con el consiguiente riesgo de extinción de la especie en algunos países. Este último ha llegado a ser un grave problema a principios de la década de 1990, ya que, los buitres (p.e. *Gyps bengalensis*) experimentaron una disminución dramática de la población (95%) en el sur de Asia, en particular la India y se extendió a Pakistán y Nepal [12]. El declive de las poblaciones de buitres en el subcontinente indio fue debido a que las aves se alimentan de los cadáveres de bovinos tratados previamente con diclofenaco y luego mueren por insuficiencia renal. A partir de 2006, la India, Nepal, y Pakistán prohibió el uso veterinario de diclofenaco (reemplazado por meloxicam)[13].

### Riesgo en humanos

Por otro lado, la presencia de antibióticos en el medio ambiente aumenta el riesgo de resistencia a los antimicrobianos, con la consiguiente disminución de su eficacia en los seres humanos, aunque lo más determinante en la aparición de resistencias es el uso excesivo o inadecuado cuando se administra en humanos. No hay estudios con suficiente nivel de evidencia o que resulten concluyentes en cuanto a otros potenciales riesgos en humanos derivados de la presencia de medicamentos en el medio ambiente.

Aunque en esta sección se deben repasar los conceptos fundamentales del artículo, no reproduzca el resumen como conclusión. Una conclusión debe desarrollar la importancia del trabajo o sugerir aplicaciones o extensiones. No aluda a las diferentes figuras y/o tablas en las conclusiones— ellas deben referenciadas en el cuerpo del artículo.[14]



## 6. CONCLUSIÓN

La ecofarmacovigilancia es una nueva disciplina que surge debido a la creciente preocupación de las potenciales consecuencias nocivas de los productos farmacéuticos en el medio ambiente dado el elevado consumo de medicamentos de uso humano y veterinario y la limitada eficiencia de los sistemas de depuración de los mismos. Existen numerosos estudios que demuestran que la presencia de estos compuestos químicos en el medioambiente afectan a numerosas especies, no obstante existe mucha controevrsia en cuanto a los posibles efectos en los seres humanos, por lo que se hace patente seguir investigando al respecto, mejorar la eficacia de los sistemas de depuración así como los métodos analíticos ya que existen importantes limitaciones metodológicas en la realización de los estudios de ecotoxicidad, derivadas tanto de la escasa utilización de estándares cualitativos de referencia, como de la escasa realización estudios de seguimiento y control; así como, relacionadas con la incertidumbre para establecer una relación de causalidad entre las concentraciones de fármacos en el medio ambiente y los efectos nocivos observados.

Por otro lado, aunque el establecimiento por parte de la Agencia Europea del Medicamento de unas directrices sobre la Evaluación del Riesgo Ambiental y sobre el Plan de Minimización de Riesgos que son de aplicación para la industria farmacéutica, ha supuesto un importante avance, son necesarias muchas más medidas para fortalecer y consolidar la ecofarmacovigilancia, desde promover un uso más racional de los medicamentos hasta desarrollar el concepto de la farmacia verde.

## REFERENCIAS

- [1] López Serna, Rebeca. Análisis y destino de residuos farmacéuticos en aguas subterráneas, superficiales y residuales. Barcelona, 2013 (Tesis doctoral).
- [2] Gonzalez Moscoso, A, Montoya Vargas,W. Ecofarmacovigilancia,Vol 5, nº 4, Disponible en URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/jaim e%20nuevo/Mis%20documentos/Downloads/20779-46857-1-SM%20\(1\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/jaim e%20nuevo/Mis%20documentos/Downloads/20779-46857-1-SM%20(1).pdf)
- [3] BIO Intelligence Service. Study on the environmental risks of medicinal products. Executive Agency for Health and Consumers, 2013.
- [4] Daughton C. G, Sue Ruhoy I, The Afterlife of Drugs and the Role of PharmEcovigilance. Drug safety, 2008; 31(12) 1069-1082.
- [5] Milla S, Depiereux S, Kestemont P. The Effects of Estrogenic and Androgenic Endocrine Disruptors on the Immune System of Fish: A Review. Ecotoxicology, 2011;20 (2): 305-319.
- [6] Swan G, Naidoo V, Cuthbert R, et al. Removing the Threat of Diclofenac to Critically endangered Asian Vultures. Plos Biology, 2006; 4(3):e66.
- [7] Partridge C, Boettcher A, Jones AG. Short-term Exposure to a Synthetic Estrogen Disrupts mating Dynamics in a Pipefish. Horm Behav, 2010; 58(5):800-807.
- [8] Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for Better Health. Drug Saf 2010; 33 (11): 963-968.
- [9] Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang YJ, Zhang Q. Effect of Macrolide Usage on Emergence of Erythromycin-Resistant Campylobacter Isolates in Chickens . Antimicrob Agents Chemother, 2007; 51: 1678–1686.
- [10]Phillips I, Casewell M, Cox T, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. J. Antimicrob. Chemother, 2004; 53:28-52.
- [11].Tilló Barrufet,T.Los medicamentos y su influencia en el medio ambiente. Disponible en URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/jaim e%20nuevo/Mis%20documentos/Downloads/MEDICAMEN-TOS%20Y%20MEDIO%20AMBIENTE%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/jaim e%20nuevo/Mis%20documentos/Downloads/MEDICAMEN-TOS%20Y%20MEDIO%20AMBIENTE%20(2).pdf)
- [12]Swan G, Naidoo V, Cuthbert R, et al. Removing the Threat of Diclofenac to Critically endangered Asian Vultures. Plos Biology, 2006; 4(3):e66.

<http://www.seo.org/2014/05/27/un-nuevo-estudio-demuestra-que-el-diclofenaco-tambien-mata-aguilas/>

[13]M.H. Woodford MH, Bowden CGR. El diclofenaco en África ¿se repetirá el error cometido en Asia? Bull-ESP2008-2:boletin INT 25/6/08: 11-14. Disponible en URL:<http://www.oie.int/doc/ged/D4900.PDF>

[14].COM (2011) 748 final, Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Disponible en URL: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safe-ty/docs/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safe-ty/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf)



Elena Torelló Fernández. Graduada en Ciencias en la Pablo de Olavide, 2016.

# ¿Cuál es la oferta de actividad física para discapacitados en las organizaciones deportivas públicas de Sevilla?

María Fernández Jiménez, Marta García-Tascón

**Resumen**— A través de este trabajo se ha dado respuesta a 3 grandes objetivos. En el **primero** de ellos se analiza la oferta que existe de programas de actividad física para discapacitados desde las organizaciones deportivas públicas de la ciudad de Sevilla, encontrando como resultado que la oferta es escasa o casi nula. En el **segundo**, la población discapacitada evalúa la satisfacción con el servicio de actividad física que ofertan desde los clubes o asociaciones a las que pertenecen y las instalaciones públicas donde estas asociaciones alquilan los espacios deportivos, resultando que es el ítem del monitor técnico junto con el de la organización de la propia actividad los mejores valorados. Por último, se recoge una **propuesta de aplicación práctica**, en la que se indican las consideraciones que serían adecuadas a tener en cuenta para mejorar la oferta de actividad física para el colectivo discapacitado, ofreciendo unas horas mínimas semanales de actividad física y con diferentes opciones de modalidades deportivas.

**Palabras Claves**— Actividad física, Administraciones públicas, Deporte, Discapacidad, Programas,

## 1. INTRODUCCIÓN

Más de mil millones de personas viven en todo el mundo con alguna forma de discapacidad; de ellas, casi 200 millones experimentan algunas dificultades en su funcionamiento. En los años futuros, la discapacidad será un motivo de preocupación mayor, pues su prevalencia está aumentando. Ello se debe a que la población está envejeciendo y el riesgo de discapacidad es superior entre los adultos mayores, y también al aumento mundial de enfermedades crónicas tales como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los trastornos de la salud mental [1].

Según el Instituto Nacional de Estadística [2], en España existe una población de 3.85 millones de personas con alguna discapacidad o limitación. Y en concreto, en Andalucía existen 716.100 personas con discapacidad (95.8 por mil habitantes). De acuerdo con la Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situación de dependencia [2], un 13.5% de las personas discapacitadas en Andalucía se han sentido discriminadas a causa de su discapacidad a la hora de participar en actividades de ocio y cultura.

Para luchar contra esta discriminación la práctica del deporte forma parte de un proceso de desestigmatización de la discapacidad y de las personas discapacitadas, tanto para ellas mismas como para su entorno social [3].

Si la práctica deportiva para la población en general tiene múltiples beneficios, mayores aún pueden ser para este tipo de población [4]. El deporte posee recursos para reintegrar a la persona con discapacidad en la sociedad [5], sin embargo, en comparación con las personas no discapacitadas pocos son los discapacitados que practican actividad física y deportiva [6], [7], [8]. Según estos autores, algunas de las razones por las cuales ocurre esto pueden

ser la escasez de oferta deportiva, las dificultades económicas para acceder a la actividad y la falta de actitud para la integración y normalización de las personas con discapacidad en la práctica de una actividad física regular.

No obstante la presencia de estas personas en el deporte está muy vinculada a la competición y deporte de élite, pero ¿qué ocurre con aquellas personas con discapacidad que quieren practicar actividad física por motivos distintos a los de la competición, simplemente por motivos de ocio o de salud?

Los objetivos de este trabajo han sido, por un lado analizar la oferta deportiva para discapacitados en los diferentes centros deportivos pertenecientes al Instituto Municipal de Deportes (en adelante IMD), organismo responsable del deporte municipal en la ciudad de Sevilla. Por otro lado, el segundo objetivo ha sido evaluar la satisfacción con los servicios prestados por los clubes y asociaciones deportivas a las que acuden las personas con discapacidad a realizar actividad física.

## 2. METODOLOGÍA

Los dos estudios que se han realizado son descriptivos y de carácter transversal. Finalmente se realiza una propuesta de aplicación de buenas prácticas creada a partir de los resultados obtenidos en los estudios 1 y 2 y de la revisión bibliográfica. Los datos obtenidos se analizaron con el programa informático SPSS. Los estudios se realizaron durante los meses de Marzo a Mayo de 2017.

### 2.1. Estudio 1: Análisis de la oferta deportiva para personas discapacitadas en los centros deportivos públicos de Sevilla

Se realizó un análisis de la oferta deportiva para discapacitados en los diferentes centros deportivos pertenecientes

al IMD, organismo responsable del deporte municipal en la ciudad de Sevilla.

En cuanto a la gestión directa del IMD, se estructura en 19 centros agrupados en los siguientes distritos:

- ⊙ Bellavista – La Palmera
- ⊙ Casco Antiguo
- ⊙ Cerro - Amate
- ⊙ Este – Alcosa – Torreblanca
- ⊙ Macarena
- ⊙ Nervión – San Pablo – Santa Justa
- ⊙ Sur
- ⊙ Triana – Los Remedios

## 2.2. Estudio 2: Análisis de la satisfacción de los usuarios con discapacidad que realizan actividad física

Una vez analizada la oferta pública de programas de actividad física para las personas discapacitadas en la ciudad de Sevilla, el segundo estudio consiste en analizar la satisfacción de las personas con alguna discapacidad que realizan actividad física. Estas personas realizan actividad física a través de clubes deportivos o de algunas asociaciones que ofertan actividades para ellos.

Para analizar la satisfacción de los usuarios con respecto al servicio y calidad de la actividad que están realizando se proporcionó un cuestionario: el cuestionario *de valoración de servicios deportivos (EPOD2)* [9].

Este cuestionario está compuesto por 24 variables distribuidas en 7 bloques.

Los ítems se evalúan utilizando una escala tipo Likert de cinco puntos, desde «muy en desacuerdo» (1) a «muy de acuerdo» (5).

### 2.2.1. Muestra

La muestra de este estudio fue de 110 personas, donde 79 (71.82%) varones y 31 (28.18%) mujeres con discapacidad de edades comprendidas entre 14 y 62 años que voluntariamente y de forma anónima quisieron participar. En el caso de los menores los padres dieron el consentimiento y estaban presentes durante la encuestación. Todos ellos realizan actividad física en algún club o asociación perteneciente a la provincia de Sevilla. En la Tabla 1 se exponen todas las asociaciones o clubes que colaboraron en el estudio:

TABLA 1  
ASOCIACIONES DEPORTIVAS O CLUBES

Clubes o asociaciones	Mujeres	Hombres
Aspace	6	5
ONCE	5	2
Special Olympic	3	19
Club Al-Andalus	1	2
Pádel Integra	1	10
Marafiki	5	18

Club Natación Utrera	1	6
Asas	7	14
Clud Nadapta	2	3
TOTAL	31	79

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Estudio 1: Análisis de la oferta deportiva para personas discapacitadas en los centros deportivos públicos de Sevilla

De los 19 centros deportivos gestionados directamente por el IMD (Tabla 2) tan sólo dos de ellos (Centro Deportivo Torreblanca y Centro Deportivo San Pablo) ofertan actividad física exclusivamente para personas discapacitadas.

TABLA 2  
CENTROS DEPORTIVOS DEL IMD QUE OFERTAN ACTIVIDAD FÍSICA PARA DISCAPACITADOS

Distritos	Centros	Programa actividad física para discapacitados
Bellavista – La Palmera	Centro deportivo Bellavista Centro deportivo Ifni	No ofertan
Casco Antiguo	Centro Deportivo Mendigorría Centro de Actividades Náuticas Telecabina Centro Deportivo San Luis	No ofertan
Cerro – Amate	Centro Deportivo Rochelambert Centro Deportivo La Doctora Centro Deportivo Hytasa Centro Deportivo Amate	No ofertan
Este – Alcosa – Torreblanca	Centro Deportivo Alcosa Centro Deportivo Torreblanca	Sólo el Centro Deportivo Torreblanca oferta Natación adaptada
Nervión – San Pablo – Santa Justa	Centro Deportivo San Pablo	Oferta Natación Terapéutica
Norte	Centro Deportivo Pino Montano	No ofertan
Sur	Centro Deportivo Polígono Sur Centro Deportivo Tiro de Línea	No ofertan
Triana – Los Remedios	Centro de Actividades Náuticas Triana Centro Deportivo El Paraguas Centro Deportivo Mar del Plata Centro Deportivo Vega de Triana	No ofertan

En el caso del Centro Deportivo San Pablo ofrecen natación funcional terapéutica, 3 sesiones a la semana de una hora de duración. El Centro deportivo de Torreblanca ofrece natación adaptada, 3 sesiones por semana de una hora de duración.

Existe la posibilidad de unirse a las actividades ordinarias



que ofrecen estos centros deportivos para aquellos que sufren de una discapacidad del 33% o menor, pero el resto de discapacitados tienen que acudir a otros organismos, normalmente federarse en algún club o asociación si desean realizar actividad física.

Un gran número de autores defienden una sociedad para todos, es decir, una sociedad en la que todos formemos parte de ella, puesto que la inclusión lleva aparejada la aceptación de la diversidad [10]. Sin lugar a dudas, podemos utilizar la actividad física como herramienta para garantizar la inclusión social de las personas con discapacidad. No obstante como se ha observado en los resultados del **Estudio 1**, es escasa la oferta deportiva para personas discapacitadas. Se debe trabajar y concienciar a las entidades públicas para conseguir que la actividad física llegue realmente a todos.

### 3.2. Estudio 2: Análisis de la satisfacción de los usuarios con discapacidad que realizan actividad física

En general podemos afirmar que se sienten satisfechos con la actividad que realizan. Los resultados como se puede observar en la Tabla 3 nos muestran que la satisfacción más alta se encuentra en el bloque referido al monitor deportivo de su actividad, y a la organización y actividad que realizan, en las cuales se obtiene una valoración media de 4.51 y 4.55 sobre 5, respectivamente. Al igual que ha ocurrido en otros trabajos, los recursos humanos son uno de los puntos más fuertes de los servicios deportivos [11], [12], [13].

TABLA 3

RESULTADOS POR BLOQUES DEL ANÁLISIS DE MEDIAS DE LAS VARIABLES DE SATISFACCIÓN CON EL SERVICIO DEPORTIVO ESCALA LIKERT VALORACIÓN 1 (NADA SATISFECHO) Y 5 (TOTALMENTE SATISFECHO)

BLOQUES	Media	Desv. Típ.
Respecto al técnico	4.51	0.57
Respecto a las instalaciones	3.16	0.60
En relación con el material deportivo	3.36	0.83
Respecto a la actividad	4.05	0.58
Respecto a la comunicación	3.81	0.86
Respecto al personal de la instalación	4.03	0.79
Respecto a la organización de la actividad	4.55	0.67

Los bloques que obtienen menor puntuación son los bloques del material deportivo y de la limpieza de instalaciones y vestuarios que obtienen 3.36 y 3.16 sobre 5, respectivamente, resultados coincidentes con otros estudios [12], [14].

### 3.3. Propuesta de Aplicación Práctica de oferta deportiva para personas con discapacidad

Uno de los objetivos de este trabajo es proporcionar nuevas opciones para cambiar la realidad de las personas con discapacidad en nuestra ciudad. Ante la escasa oferta deportiva que existe en la ciudad de Sevilla para las personas discapacitadas, se realiza una propuesta de lo que

podría ser una adecuada oferta para estas personas. Actualmente la actividad física y el deporte para personas discapacitadas se estructuran según los clubs federados. Estos clubs, están más centrados en las competiciones regulares, por lo que no pueden atender desde la base a los nuevos practicantes o a toda aquella población de personas discapacitadas, que por alguna razón, no pueden o no desean competir.

Nuestro planteamiento consiste en diseñar y ofertar un servicio de actividad física adaptada, mediante la formación de grupos de distintas modalidades, en función de la demanda que los usuarios generen.

Estas actividades serán grupales en su mayoría, cumpliendo una serie de criterios básicos para la persona con discapacidad que pueda y/o quiera practicar la actividad física adaptada.

En nuestra propuesta hemos establecido las siguientes actividades:

- Hidroterapia
- Yoga adaptado
- Psicomotricidad en un medio acuático
- Natación adaptada
- Gimnasia rehabilitadora
- Aeróbic adaptado
- Zumba adaptado

Consideramos necesarias al menos 2-3 horas semanales por modalidad de actividad.

## 4. CONCLUSIONES

1. Es escasa o casi nula la oferta deportiva pública para discapacitados en la ciudad de Sevilla, atendiendo que tiene una población de 168.000 habitantes con alguna discapacidad. Tan sólo dos centros deportivos ofertan actividad física adaptada: el Centro Deportivo San Pablo (natación funcional terapéutica, 3 sesiones semana/1h) y el Centro deportivo de Torreblanca (natación adaptada, 3 sesiones semana/1h).

2. Las personas discapacitadas de la ciudad de Sevilla deben acudir a clubs deportivos o asociaciones para practicar actividad física, estando éstas más centradas en la competición, que en el deporte base y lúdico.

3. Los usuarios que acuden a esos clubs o asociaciones están en general satisfechos con la actividad y el servicio prestado por estas organizaciones.

4. Los ítems mejor valorados por los usuarios discapacitados con las instalaciones donde realizan actividad física son los relacionados con los técnicos deportivos y la organización de la propia actividad.

5.- Se debería ofrecer desde los centros deportivos públicos al menos 10 horas semanales de actividad física adaptada destinada a aquellos usuarios que quieren practicar actividad física por motivaciones distintas a las de la competición.

## 5. LIMITACIONES

Las limitaciones a la hora de llevar a cabo los distintos estudios han sido:

1. Debido a la saturación de los padres, los clubs informan que no se muestran muy colaborativos en la participación de estudios de investigación. Por esta falta de interés algunas partes del estudio no se han podido realizar.
2. La limitación del tiempo inicial para el desarrollo del trabajo, ha repercutido en no poder estudiar y analizar la oferta deportiva para personas discapacitadas en más organizaciones deportivas.
3. El instrumento elegido para evaluar la satisfacción de los usuarios (cuestionario de valoración de servicios deportivos (EPOD2) [9] ha sido adecuado pero no el formato de presentación. Por lo que para estudios futuros se requiere su adaptación así como la supresión de algunas preguntas por resultar de difícil comprensión para este tipo de población.

## REFERENCIAS

- [1] Organización Mundial de la Salud (2011). *Informe mundial sobre la discapacidad*. Disponible en [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/es/](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/)
- [2] Instituto Nacional de Estadística. (2008). *Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situación de dependencia*. Disponible en <http://www.ine.es/prensa/np524.pdf>
- [3] Marcellini, A., Banens, M., Turpin, J.P., & Raufast, L. (2003). Pratiques sportives et personnes handicapées en France, Exploitation de l'enquête HID Handicap-Incapacités- Désavantages - Institution 1998 et Domicile 1999/2000, Rapport final de recherche sur la convention de recherche n°01-14-00-25, DREES. Université Montpellier.
- [4] Sanz-Rivas, D., & Reina-Vaillo, R. (2012). Beneficios de la actividad física y del deporte. En *Actividades Físicas y Deportes Adaptados para Personas con Discapacidad*". Barcelona: Paidotribo (págs. 3-6).
- [5] Ross, C.D. (1983). Leisure in the deinstitutionalization process: a vehicle for change. *Journal of Leisurability*, 10, 13-19.
- [6] Ashton-Shaeffer, C., Gibson, H.J., Autry, C.E., & Hanson, C.S. (2001). Meaning of sport to adults with physical disabilities: A disability sport camp experience. *Sociology of Sport Journal*, 18, 95-114.
- [7] Brown, M., & Gordon, W.A. (1987). Impact of impairment on activity patterns of children. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68, 828-832.
- [8] Doll-Tepper, G., & DePauw, K. (1996). Theory and practice of adapted physical activity: Research perspectives. *Sports Science Review*, 5, 1-11.
- [9] Nuviala, A., & Grao-Cruces, A., & Tamayo, J.A., & Nuviala, R., & Álvarez, J., & Fernández-Martínez, A. (2013). DISEÑO Y ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DE SERVICIOS DEPORTIVOS (EPOD2). *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte*, 13 (51), 419-436.
- [10] Forest, M., & Pearpoint, J. (2010). *Inclusion! It's About Change!*. Disponible en [http://www.inclusion.com/downloads/inclusion\\_itsabouttochange.pdf](http://www.inclusion.com/downloads/inclusion_itsabouttochange.pdf)
- [11] Calabuig, F., Quintanilla, I., & Mundina, J. (2008). La calidad percibida de los servicios percibidos: diferencias según instalación, género, edad y tipo de usuario en servicios náuticos. *International Journal of Sport Science*, 10, 25-43.
- [12] Dorado, A. (2006). Análisis de la satisfacción de los usuarios: Hacia un nuevo modelo de gestión basado en la calidad para los servicios deportivos municipales. Colección número IV de Tesis. Toledo: Consejo Económico y Social de Castilla La Mancha.
- [13] Nuviala, A., & Casajús, J.A. (2005). Calidad percibida del servicio deportivo en edad escolar desde la perspectiva de los padres. El caso de la provincia de Huelva. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*, 5(17), 1-12. Disponible en: <http://cdeporte.rediris.es/revista/revista17/artcalidad1.htm>
- [14] Mediavilla Saldaña, L., Gómez Encinas, V., Salinero Martín, J.J., Villota Valverde, S. (2012). Identificación de la percepción del cliente de la calidad del servicio en las empresas de turismo de aventura analizadas en España, Italia y Costa Rica en relación a la segmentación del país analizado, a través de la percepción del responsable de la empresa. *Actividad Física y Deporte: Ciencia y Profesión*, 17, 71-83. Disponible en <http://colectafecv.com/wp-content/uploads/2015/04/Revista-n%C2%BA17.-Identificaci%C3%B3n-de-la-percepci%C3%B3n-del-cliente-de-la-calidad-del-servicio-en-las-empre.pdf>



**María Fernández Jiménez** graduada en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad Pablo de Olavide 2013-2017.



**Marta García Tascón** profesora Facultad Ciencias del Deporte. Departamento Deporte e Informática. Universidad Pablo de Olavide.

# CAPTAGON: LA DROGA DEL DAESH

Daniel Álvarez Velázquez

**Resumen**— El consumo y tráfico ilícito de la droga conocida como “Captagon” resulta novedoso en occidente. Este medicamento a base de Fenetilina se encuentra prohibido por la legislación de la mayoría de países de nuestro entorno desde la década de los ochenta, y sin embargo, en Oriente Medio su consumo como droga y su incautación no ha parado de crecer en los últimos años, llegando a ser utilizado por grupos terroristas como Daesh no solo como una importante fuente de financiación sino como instrumento para potenciar los sentidos de sus soldados.

**Palabras Claves**— Captagon, fenetilina, terrorismo, droga, daesh.

## 1. INTRODUCCIÓN

13 de Noviembre de 2015. Policía y fuerzas de seguridad francesas allanan las habitaciones del hotel en Alfortville, al sureste de París, donde se han hospedado el belga Salah Abdeslam y el resto de sus hombres previamente a la comisión de las acciones terroristas que se saldaron con más de 130 civiles muertos y varios centenares de heridos en la capital francesa. En el interior, se encuentran varias jeringuillas que tras su análisis demostraron contener restos de Captagon [1]. La prensa mundial no tarda en hacerse eco de los hechos y comienzan a desplegarse las primeras noticias sobre una droga que hasta el momento no se consideraba un problema real en occidente, pero que si cuenta con una importante difusión entre los países de Oriente Medio y las monarquías del Golfo Pérsico. En efecto, y como lleva señalando la Oficina de Naciones Unidas contra la droga y el Delito (UNODC) desde 2010, el estallido de la Guerra Civil Siria ha hecho aumentar exponencialmente la producción y el tráfico de esta droga adulterada con otras sustancias, simplificando su producción y abaratando su coste en el mercado negro.

Esta operación supone no solo una importante fuente de financiación para los grupos terroristas que operan en la zona como Daesh (Estado Islámico) o el frente Al-Nusra, sino que además, como ya ha sucedido en otros contextos bélicos en Alemania o Estados Unidos con la Pervitina o las anfetaminas, esta versión del Captagon está siendo utilizada directamente sobre los propios combatientes terroristas aprovechando sus efectos psicoactivos y estimulantes para inducir a los soldados en una mayor agresividad, mejora cognitiva y estado de alerta, aumentando su eficacia militar.

## 2. CAPTAGON ¿QUÉ ERA Y QUÉ ES?

### 2.1. EL CAPTAGON COMO MEDICAMENTO: LA FENETILINA

El Captagon originario es la marca de medicamento psicoestimulante que comenzó a comercializarse en la década de los sesenta. Su compuesto activo era la Fenetilina, un profármaco sintetizado por primera vez en 1961

por la farmacéutica alemana Degussa AG, casualmente la principal empresa en la manufacturación del gas Zyklon B, siendo utilizado durante casi dos décadas como tratamiento en niños con déficit de atención por hiperactividad, narcolepsia y depresión. [2]. Se demostró además que una de sus principales ventajas era que no elevaba la presión arterial como las anfetaminas, por lo que resultaba más idóneo para tratar a pacientes con enfermedades cardíacas [3].

La fenetilina ( $C_{18}H_{23}N_5O_2$ ) (Fig. 1) como decimos, es una sustancia relativamente compleja que actúa en el organismo como un profármaco, concepto introducido por Adrian Albert en 1958 para describir compuestos que requieren una biotransformación química o enzimática para ejercer su efecto farmacológico [4], es decir, de por sí la fenetilina es un agente terapéutico inactivo que requiere para producir su efecto de un proceso de metabolización en el organismo, dando lugar en este caso a dos metabolitos activos: Anfetamina y Teofilina, ambos con efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central. No obstante, la Fenetilina nunca llegó a ser aprobada para uso médico en EEUU, siendo posteriormente incluida en el “Schedule I” de sustancias controladas e ilegalizada en la mayoría de países a partir de 1986 [3]

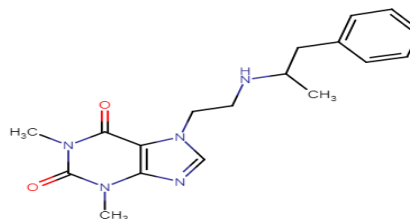


Figura 1. Molécula de Fenetilina

### 2.2. EL CAPTAGÓN COMO DROGA

Es por ello que en la actualidad en la mayoría de las pastillas del supuesto “Captagon” que se decomisan en aquellos países donde el consumo de esta droga está más generalizado (Jordania, Siria, Irak, Arabia Saudí...) se ha llegado a prescindir del uso de la Fenetilina en la composición, por lo que debemos hablar de una copia adulterada que nada tiene que ver con la fórmula original.

A través de una técnica compleja conocida como Cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) se analizaron por el Departamento de Control de Drogas de Jordania 124 lotes incautados de pastillas de Captagon. Los resultados demostraron una presencia mayoritaria de anfetamina, cafeína y otras sustancias, al mismo tiempo que una ausencia de Fenetilina. [5]. En la Tabla 1 podemos comprobar el conjunto de sustancias que se encontraron en el análisis.

TABLA 1

Substance	Pharmacology
Amphetamine	Stimulant
Methamphetamine	Stimulant
Ephedrine	Sympathomimetic
Metronidazole	Anti-amebic
Caffeine	Stimulant
Theophylline	Vasodilator
Chlorphenamine	Anti-histamine
Procaine	Local anesthetic
Trimethoprim	Antibiotic
Chloroquine	Anti-malarial
Quinine	Anti-malarial

(Abdalla, 2005)

Podemos decir que esta nueva “Droga de los yihadistas”, como se comienza a conocer popularmente, se asemeja más en composición y efectos al “Speed” (sulfato de anfetamina), una sustancia en polvo resultado de una combinación de anfetamina y cafeína, más popular en España y el resto de Europa, donde es consumida como droga en contextos recreativos.

### 3. EFECTOS DEL CAPTAGON

Como ya sabemos, la exposición del organismo humano a la Fenetilina produce una serie de efectos tóxicos similares a los producidos por la anfetamina, siendo ambos considerados estimulantes del sistema nervioso. En dosis moderadas, la anfetamina provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, de la temperatura corporal, respiración acelerada y alta presión arterial. Inicialmente puede producir también dilatación bronquial, aumento de energía y supresión del apetito. Sin embargo, a largo plazo el uso de anfetaminas puede ocasionar otra serie de efectos secundarios entre los que se incluyen un estado de depresión extrema, letargo, falta de sueño, intoxicación cardíaca y vascular y desnutrición severa, como se refleja en el apartado “Toxicidad” de [2]. Su alto potencial de adicción hace que sea capaz de generar dependencia. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que a día de hoy ningún estudio científico ha demostrado que el consumo de este Captagon induzca a los que lo toman en un estado de “insensibilidad emocional” o falta de empatía que les lleve a ser capaces de cometer crímenes atroces sin presión psicológica y con una agresividad desmedida. Por tanto, si bien es cierto que este tipo de drogas estimulantes otorga una sensación de euforia y desinhibición, resulta pre-

maturo y precipitado establecer una relación directa entre el consumo de esta droga y la comisión de actos terroristas. No obstante, si es cierto que la fenetilina en el organismo solo libera, junto con la teofilina, pequeñas y controladas cantidades de anfetamina disponibles en la molécula después de su metabolización, razón por la cual en dosis moderadas la utilización de Fenetilina era adecuada para fines farmacológicos. La utilización hoy de otros compuestos en la fórmula (metanfetamina, anfetamina, cafeína...) hace que sus efectos sobre el organismo resulten más imprevisibles y con seguridad más peligrosos. En cuanto al consumo, la vía preferente para el Captagon dependerá en gran medida de la sustancia o sustancias con las que haya sido cortada, aunque como en la fórmula original la vía preferente de consumo es la oral, en forma de pastillas o comprimidos. También es posible su consumo esnifada o por vía intravenosa, como sucede con las anfetaminas, rompiendo y calentando las pastillas para conseguir un efecto más inmediato.

## 4. PROBLEMÁTICA DEL TRÁFICO DE CAPTAGON Y OTRAS DROGAS EN LA FINANCIACIÓN DEL TERRORISMO

### 4.1. Nuevas redes del narcotráfico internacional

Resulta evidente que en la actualidad el tráfico de drogas y otras sustancias tóxicas se ha convertido en una importante fuente de ingresos para la financiación de grupos terroristas en todo el mundo, desde las FARC en Colombia, pasando por Boko-Haram hasta el Daesh. A la manufactura e importación de petróleo y armamento se ha sumado el narcotráfico no solo como una vía altamente eficiente de obtención de los recursos necesarios para sus actividades, sino como complemento a su propia dotación militar, siendo administradas las drogas a sus soldados con la finalidad de aumentar su rendimiento en la batalla. En un informe elaborado por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de la ONU en 2016, se relata cómo continúan aumentando las cantidades incautadas de “Captagon” adulterado especialmente en los países del Golfo y Oriente Medio, con el correspondiente reto que esto supone para poner freno del narcotráfico en la región. Por ejemplo, autoridades del Líbano y de Turquía informaron que cada uno de estos países habían incautado más de 15 millones de pastillas de “captagon”, así como los más de 13 millones de comprimidos incautados solo en el Líbano en Septiembre de 2016. En otros países donde el consumo de esta droga es muy popular, como en Arabia Saudí, se informó de la utilización de productos alimenticios o materiales de construcción para ocultar los comprimidos que se importaban de forma clandestina [6]. La proliferación del tráfico de esta droga parece encontrar su origen en la ralentización casi total de la economía en Siria como consecuencia del estallido de la Guerra Civil. Los diversos grupos terroristas que operan en la zona, en una situación prácticamente monopolística, han comenzado a aumentar y diversificar las vías de transporte de la droga a países donde su consumo se encuentra en expansión. Arabia Saudí es uno de los princi-



pales importadores de “Captagon” proveniente de Siria (Fig. 2).

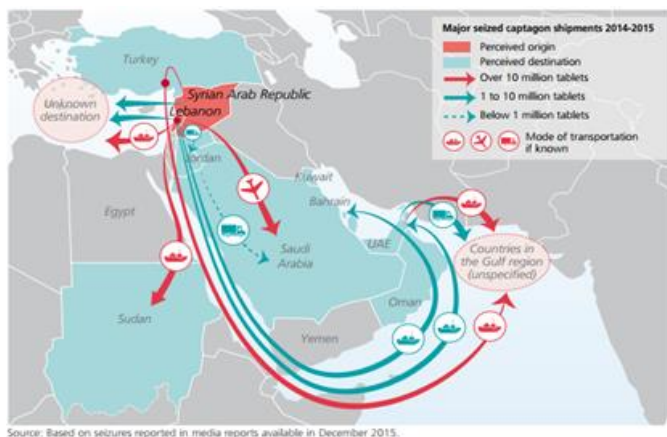


Figura 2. Rutas con incautación de captagon entre 2014-2015 [7]

Sin embargo, el tráfico de esta zona comienza a no limitarse únicamente a Oriente Medio. Los nuevos flujos migratorios masivos que traen causa de la guerra en Siria están comenzando a ser aprovechados por los grupos terroristas para establecer nuevas vías de tráfico a Europa (especialmente a través de Grecia), lo que supone una problemática añadida para los países del viejo continente ante la demostrada incapacidad de hacer frente a esta crisis. Quién sabe si en poco tiempo contaremos con las primeras pastillas de “captagon” en el mercado español.

#### 4.2. El uso de drogas por Daesh ¿Vetado por la ley islámica?

La *Sharia* (en español *Saría* o *Ley Islámica*) es el cuerpo de derecho islámico en el que se incluye un detallado y estricto código de conducta basado en criterios morales que han adoptado la gran mayoría de creyentes musulmanes e instituida como ley por ciertos estados, entre ellos el Daesh. Con ella estos estados regulan diversos aspectos relativos a la vida civil y la jurisdicción criminal, si bien más que una ley se llega a entender como un “modo de vida” según la interpretación del Corán. No todos los países musulmanes aplican este “código moral” con la misma intensidad. Algunos como Arabia Saudí afirman vivir plenamente bajo el “imperio de la sharia” aplicando con toda su dureza los castigos contra el *hadd* (ofensas a la ley). Entre estas prohibiciones se señalan algunas como el adulterio, las relaciones extramatrimoniales, homosexuales y la ingesta de alcohol u otras drogas. Es por ello que resulta paradójico que dentro de Daesh, donde esta ley ha sido adoptada en su plenitud y se castiga con las penas máximas a sus infractores, se fomente el consumo de entre los combatientes, férreos seguidores de la fe islámica. Sin embargo, si es cierto que en estos casos la ley permite un uso de las drogas de abuso para fines médicos, excepción que parece utilizar con éxito la propaganda del Daesh para permitir su utilización entre los soldados y justificar sus fines terroristas [3]

## 5. CONCLUSIONES

El consumo y tráfico de drogas como el “captagon” supone un importante problema no solo relacionado con la salud pública sino también con la seguridad internacional, el cual requiere, por su propia naturaleza, una respuesta global común tanto en materia preventiva como de sensibilización ante el mismo. Los organismos internacionales y europeos han comenzado a afrontarlo como una más de las artistas de esa lacra que supone el terrorismo de corte yihadista, un fenómeno que ha dejado sentirse lejano y que se ha trasladado desde Oriente Medio hasta las ciudades europeas (París, Niza, Barcelona...). En cualquier caso, considero que es preciso, de un lado, continuar profundizando en el estudio sobre la composición y efectos de esta droga en concreto, y de otro, evitar caer en la tentación de un argumento fácil o información propia de la prensa sensacionalista. Si fuese cierto que el consumo de “Captagon” te convierte en un asesino despiadado, cualquiera que tomase medicamentos con composición similar como el *Vyovanse* podría llegar a serlo.

## REFERENCIAS

- [1] “Captagon: El Elixir del mal” Revista resumen oriente, Dic. 2015. <http://www.resumenmedioriente.org/2015/12/04/captagon-el-elixir-del-mal/>
- [2] PubChem, Open Chemistry DataBase: Fenethyllyne: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fenethyllyne#section=Top> Consultado por última vez 3/11/2017
- [3] “Captagon: Use and trade in the Middle East” Ahmed Al Iman and others, October 2016, [Captagon: Use and trade in the Middle East](#)
- [4] “Profármacos: Pasado, presente y Futuro” S. Cabrera, A. Díez-Torrubia. An. Quím. 2010, 106(3), 207-214. Real Sociedad Española de Química.
- [5] “Chemical characterization of counterfeit captagon tablets seized in Jordan” M.A. Alabdalla (Journal Of Scieece) Sept. 2005.
- [6] UNODC, Informe 2016, (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes) ISBN: 978-92-1-060069-9 ISSN 0257-3733
- [7] United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7).
- [8] “Is Captagon (fenethyllyne) helping to fuel the Syrian conflict?” Marie Claire Van Hout, John Wells, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.13262/full>
- [9] UNODC, World Drug Report 2010 (United Nations Publication, Sales No. E.10.XI.13)
- [10] “Fenethyllyne (Captagon) Abuse - Local Problems from an Old Drug Become Universal” Katselou M. and others, Agosto 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004621>

**Daniel Álvarez Velázquez** Estudiante de Derecho y Criminología de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.



# Problemas en la cuantificación de la degradación del suelo

Jose Luis Cabello Morales, Samuel P. Gorelli Godoy, Javier Laynez Ferreiro

**Resumen**—La degradación del suelo es un proceso que puede afectar gravemente a la producción de alimentos, y que ha sido estudiado en numerosas ocasiones. Además, este proceso se ha visto acelerado por el rápido crecimiento de la población mundial y el aumento de los requerimientos de la producción alimentaria. Dicho aumento también puede intensificar la degradación del suelo por la contaminación por exceso de fertilizante, salinización provocada por el riego, etc. La mayoría de los estudios realizados han generado una cartografía a una escala poco detallada que no resulta adecuada para cuantificar el impacto de la degradación. También es importante plantear la necesidad de una cartografía a pequeña escala para la planificación de una mejor gestión de la degradación.

**Palabras Claves**— Contaminación, crecimiento, degradación, escala, producción.



## 1. INTRODUCCIÓN

El suelo es la base de la agricultura, ya que sobre él crecen todos los recursos vegetales consumidos por el ser humano y sus animales domésticos. Una mala praxis en la gestión del suelo conduce a la degradación de este recurso tan importante.

A largo plazo estas prácticas pueden llevar no sólo a una pérdida económica, sino también a la pérdida de la capacidad de producción agrícola. Es, por tanto, prioritaria la conservación y correcta gestión de este recurso natural para no comprometer a las generaciones venideras.

A lo largo de este documento iremos reflexionando sobre los diversos estudios que se han realizado sobre este tema, así como nuestro punto de vista acerca de los mismos y de las necesidades de nuevos estudios más detallados para acercar esta cuestión a la planificación legislativa con vistas a una correcta gestión de la degradación del suelo

## 2. IMPACTO DEL CRECIMIENTO EN LA DEGRADACIÓN DEL SUELO.

Según el Instituto Internacional de Investigación sobre Políticas Alimentarias (en inglés, IFPRI), en 2020 la población mundial será de 8200 millones de personas, lo cual supone un aumento de 1700 millones, con el consiguiente incremento de la producción proyectada. Es decir, será necesario potenciar la producción de alimentos para satisfacer la demanda mundial. Para ello se prevé multiplicar el número de cultivos intensivos anuales, reducir o eliminar el periodo de barbecho lo cual, según algunos estudios, es una de las principales causas de la degradación de suelos [1]. A esta problemática se añade la imposibili-

dad de extender los campos de cultivos a gran escala como se hacía antiguamente, debido a la actual regulación ambiental [2] lo cual ha supuesto una intensificación en la explotación del recurso suelo y el agotamiento de sus nutrientes naturales.

## 3. IMPACTO DE LA DEGRADACIÓN DEL SUELO EN LA PRODUCCIÓN ALIMENTARIA

La degradación del suelo se define, según la FAO, como un cambio en la salud del mismo que conlleva una disminución de la capacidad del ecosistema para producir bienes o prestar servicios para sus beneficiarios.

Sus efectos más visibles son la erosión de la capa superficial del suelo, la disminución de los nutrientes disponibles, la acidificación, la salinización y la adición de compuestos contaminantes al perfil del suelo.

En el estudio GLASOD se relacionan los conceptos de degradación del suelo con la producción agrícola.

Sobre un suelo parcialmente degradado, la actividad antrópica puede potenciar el efecto de estos factores, ya que, al haber una disminución del rendimiento, se tiende a compensarla acortando los periodos de barbecho, convirtiendo tierras forestales en tierras de cultivo, entre otros métodos.

En consecuencia, la capa superior del suelo (la parte más fértil) es arrastrada por efecto de la erosión; a este proceso se le denomina "Primera generación de problemas ambientales".

Existe una segunda generación de problemas ambientales, provocada por el uso excesivo de fertilizantes y pesticidas y la falta de contención de los nutrientes y desechos animales al suministrar artificialmente nutrientes a las superficies que han sido sobreexplotadas en un intento de producir una mayor cantidad de alimentos en un pequeño espacio.

Además, para recuperar la capacidad de producción de un suelo se requiere de un mayor o menor esfuerzo económico en función de su grado de degradación.

Jose Luis Cabello Morales. Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Pablo de Olavide. [jlcabmor@upo.es](mailto:jlcabmor@upo.es).

Javier Laynez Ferreiro. Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Pablo de Olavide [jlayfer@upo.es](mailto:jlayfer@upo.es).

Samuel Gorelli Godoy. Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Pablo de Olavide [spgorgod@upo.es](mailto:spgorgod@upo.es).

Según los propios criterios del estudio GLASOD: si sufre un pequeño grado de degradación, bastará con un manejo adecuado del suelo para compensar este efecto. Si el grado de degradación en este es medio, será necesaria una mejora importante de los sistemas de manejo para retornarlo a su capacidad de producción original. Requerirán así un mayor esfuerzo los suelos fuertemente degradados, y serán imposibles de retornar a su capacidad original de producción aquellos que sufran una degradación extrema.

Pero según el estudio ASOD, el impacto provocado por la degradación del suelo afecta de distinta forma según la morfología de estos. Es decir, que, en igualdad de condiciones, una pérdida de parte de la capa superior del suelo impactará en mayor grado a un suelo poco profundo, y a su vez impactará en menor grado a uno más profundo.

Esto nos lleva a deducir que se requiere un correcto estudio pormenorizado de la morfología del suelo para determinar el grado de impacto real que produce su degradación en la producción alimentaria. Aunque, como comentaremos más adelante, los resultados a gran escala también nos aportan gran cantidad de información cualitativa para comparar el grado de impacto y centrar los esfuerzos de recuperación y prevención en aquellas zonas más afectadas.

#### 4. PROBLEMAS DE ESCALA.

Crosson, en sus estudios, concluye que las zonas moderadamente degradadas han sufrido una productividad agrícola muy reducida, pero él observa que el rendimiento de producción de los principales cultivos ha aumentado constantemente en los últimos 40 años, por lo que deduce que los mayores problemas de la producción de alimentos se encuentran en las áreas degradadas o extremadamente degradadas. [3]

En nuestra opinión, esto puede deberse a un problema de escala en el estudio, ya que, como se ha mencionado anteriormente, para evaluar cuantitativamente el impacto producido por la degradación del suelo en áreas concretas, es necesario un estudio a menor escala. La razón de este problema se debe a que tanto el informe GLASOD como el ASSOD nos dan una visión a escala global o continental respectivamente, escalas demasiado grandes como para proporcionar una información óptima para cuantificar la degradación. Por tanto, proponemos realizar una serie de estudios a pequeña escala en aquellas zonas en las que encontramos una discordancia entre la degradación del suelo y la producción de alimentos. Este es el caso, por ejemplo, de Estados Unidos, donde tanto la degradación del suelo como la producción alimentaria son altas. Una correcta serie de estudios a baja escala en estas zonas, en un periodo de diez a quince años [1], para eliminar los errores provocados por las fluctuaciones ambientales y de plagas o enfermedades permitiría alcanzar unos datos cuantitativos, exactos y reales. Dichos datos permitirían una mejor gestión de los usos del suelo y su erosión.

Es necesario comentar que los manejos y las prácticas agrícolas (como, por ejemplo, el abonado) pueden enmascarar el verdadero impacto de la degradación en la producción de alimentos. [1]

También es interesante el estudio de la contaminación de suelos y acuíferos (provocada por la sobreutilización de abonos), ya que provocan grandes impactos negativos sobre la producción de alimentos, y pueden producir degradación química en el suelo. Los factores que condicionan la producción de alimentos reciben el nombre de factores limitantes, que pueden ser de naturaleza muy variada (física, química, estructural, etc.) [2], [4].

#### 5. EJEMPLO DE PROPUESTA.

Para ilustrar lo explicado en el apartado anterior vamos a proceder a desarrollar un ejemplo práctico en el cual mostramos unos mapas a diversas escalas en los que se aprecian los datos de deterioro del suelo de una zona ejemplo concreta para observar cómo, según la escala, podemos distinguir diversos grados de precisión y homogeneidad de los datos, que pueden ser esenciales en la cuantificación de la degradación y la planificación de la producción alimentaria., es decir, que a escala mundial y regional podemos distinguir menor información que a escala local, lo cual supone grandes márgenes de error para los correspondientes cálculos.

Como zona ejemplo hemos escogido la zona del parque natural de los montes de Málaga (ya que, aunque se trate de un parque natural y no se destine directamente a la producción de alimentos, la escala a la que trabaja el Plan de Ordenación de Recursos Naturales es la que nosotros consideramos la más adecuada), en la provincia de Málaga, Andalucía. Las diversas escalas a las que encontramos datos son:

- **Escala global:** (1:80.000.000 aproximadamente) Aporta una idea general de la situación, pero solo nos puede servir para conclusiones generales y planificación a gran escala
- **Escala europea:** (en torno a 1:25.000.000). Que puede ser útil para estudios comparativos, pero sigue siendo insuficiente para la planificación local de la producción alimentaria.
- **Escala estatal:** (en torno a 1:1.000.000) En esta escala encontramos un cierto nivel de detalle, que nos podría permitir la planificación del manejo de la pérdida de suelo en cuencas hidrológica, por ejemplo.
- **Escala regional:** (en torno a 1:100.000) Esta escala nos aporta un nivel de detalle que nos permite una planificación adecuada para contrarrestar el efecto de la degradación, siguiendo el ejemplo anterior, que zonas de la cuenca necesitan una intervención urgente.
- **Escala local:** (al menos 1:10.000) Nos permite una

buena interpretación a nivel usuario para una cuantificación de la degradación, como puede verse en la Figura 1.

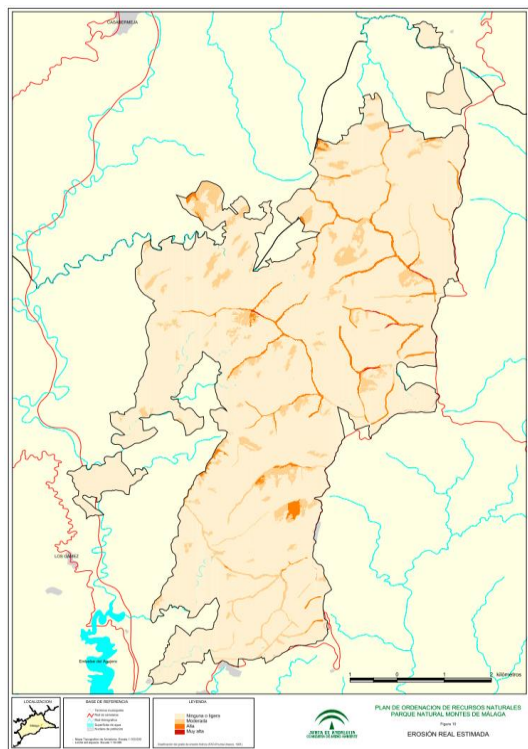


Fig.1. Mapa de erosión real estimada del Parque Natural Montes de Málaga, donde se observa, en colores más oscuros, las zonas con una mayor degradación, y en colores más claros, las zonas de menos degradación estimada.

## 6. CONCLUSIONES

La cuantificación con datos exactos sobre el grado de degradación como hemos visto antes requiere una escala pequeña, y a lo largo de un período de unos diez a quince años para eliminar posibles fluctuaciones ambientales.

Y como hemos podido comprobar con el ejemplo anterior, podemos deducir que la clave para una correcta cuantificación de la degradación del suelo en zonas donde hay discordancia sería la utilización de diversos mapas a pequeña escala. También es interesante cuantificar la erosión a nivel usuario en pequeñas escalas, ya que permite una buena administración de medidas para paliar los efectos negativos producidos por la degradación en la producción de alimentos. De este modo creemos que existen tres escalas factibles para la cuantificación y posterior planificación:

**Escala estatal (1:1.000.000 o similares).** Es adecuada para zonificar grandes terrenos, y para estudios comparativos.

**Escala regional.** Permite diferenciar zonas de una forma más correcta, que podría ser válida para un estudio de zonas más homogéneas o más grandes.

**Escala local.** Particularmente creemos que la más adecuada es la escala 1:10.000. Con dicha escala contamos

con precisión suficiente para distinguir distintos terrenos y propietarios con el objetivo de hacer intervenciones conjuntas con los mismos y cuantificar de manera real en que zonas se está produciendo la degradación.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Miguel Rodríguez Rodríguez y Jesús Jurado Estévez por el asesoramiento técnico durante el trabajo, a Aimar Ara, Gala Casañes e Irene Mena por su asesoramiento en la redacción y traducción del informe GLASOD original, y por último a Javier Laynez y M<sup>a</sup> Genoveva Ferreiro por su mece-nazgo.

## REFERENCIAS

- [1] L.R. Oldeman, 1998. (ISRIC) Soil Degradation: A Threat to Food Security.
- [2] L. do Prado Wildner y M. da Veiga, Erosión y pérdida de fertilidad del suelo.
- [3] Crosson, 1994. Degradation of resources as threat to sustainable agriculture. First world Congress of Professionals in agronomy.
- [4] FAO, principios para una agricultura sostenible
- [5] Proyecto GLASOD (Global Assessment of Human-induced Soil Degradation), IFPRI
- [6] Regional assessments of soil degradation status - South and Southeast Asia (ASSOD), IFPRI
- [7] Plan de Ordenación de Recursos Naturales del Parque Natural de los Alcornocales.



Jose Luis Cabello Morales es estudiante del grado de Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide.



Samuel Patricio Gorelli Godoy es estudiante del grado de Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide y alumno interno en el área de ecología de la misma.



Javier Laynez Ferreiro es técnico superior en Salud Ambiental por el Instituto de educación secundaria Albert Einstein, estudiante del grado de Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide y alumno interno en el área de ecología.



# Nanotecnología vs Tuberculosis

Antonio Javier Sánchez Díaz

**Resumen**— La tuberculosis, enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Aunque actualmente existen métodos de detección y tratamiento de la tuberculosis, estos presentan diversos problemas como escasa solubilidad del fármaco, baja absorción y en muchas ocasiones los tratamientos resultan costosos. La nanotecnología ofrece la oportunidad de mejorar notablemente los métodos de detección, tratamiento y lucha contra cepas multirresistentes. En este artículo se discuten diferentes métodos de detección, en los que se mejoran el tiempo de detección y costes frente a los tradicionales, así como el uso de nanopartículas como adyuvantes de vacunas mejorando la inmunogenicidad de las mismas, diferentes métodos de tratamiento mejorando los actuales y novedosos tratamientos contra cepas multirresistentes.

**Palabras Claves**— Tuberculosis, nanopartículas, cepas multirresistentes.

## 1. INTRODUCCIÓN

LA tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium Tuberculosis*, que afecta principalmente a los pulmones y se trasmite de persona a persona a través de pequeñas gotas que son generadas en el aparato respiratorio.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Sólo en 2015, se calcula que 10,4 millones de personas padecieron tuberculosis y, de entre ellas, 1,8 millones murieron por causa directa de esta enfermedad[1]. Aunque existen tratamientos tradicionales, estos presentan problemas como la baja solubilidad y escasa absorción del fármaco. Además, hoy en día, el uso excesivo de antibióticos ha dado lugar a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos.

Debido a los elevados casos de muerte por tuberculosis y a la aparición de cepas multiresistentes, la OMS tiene como objetivo acabar con esta epidemia para el 2030. En esta labor para erradicar la epidemia de la tuberculosis, la nanotecnología ofrece un amplio espectro de posibilidades. Este artículo pretende dar una visión global de las aplicaciones que tiene la nanotecnología en la lucha contra la tuberculosis.

La nanotecnología es una ciencia que ha abierto las puertas al desarrollo de nuevas tecnologías para afrontar nuevos retos. Entre sus muchas aplicaciones, la nanotecnología se está usando para combatir a *Mycobacterium tuberculosis* a tres niveles diferentes: detección, uso como adyuvantes en vacunas y tratamiento.

## 2. USO DE NANOPARTÍCULAS PARA LA DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS

Los métodos actuales para la detección de la tuberculosis se realizan a través de la prueba cutánea de la tuberculina, tinción del esputo o cultivos de micobacterias procedentes del esputo del paciente. La tinción de esputo por el método de Ziehl-Neelsen detecta a *Mycobacterium Tu-*

*berculosis* en pocos minutos, pero con una sensibilidad muy baja (30-35%). Los métodos de cultivo en medio sólido suelen tardar en torno de 4 a 8 semanas para confirmar el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Si el cultivo se hace en medio líquido el tiempo es de 9-16 días[2]. Todos los métodos son lentos y la mayoría necesitan personal cualificado y materiales costosos. Teniendo en cuenta que la gran parte de los casos de tuberculosis se da en zonas con bajos recursos económicos donde no hay este tipo de medios, la nanotecnología ofrece una mayor sensibilidad, especificidad, reduciendo el coste, el tiempo y la necesidad de tener técnicos cualificados. El campo de la nanotecnología se centra en la preparación de Kits de diagnóstico de la tuberculosis que están actualmente en desarrollo.

### 2.1. Detección de la tuberculosis mediante un inmunosensor formado por nanopartículas

La detección de la tuberculosis se produce gracias a la formación de un inmunosensor construido por una monocapa de nanopartículas (NPs) oro sobre la cual se une un anticuerpo seguido de un bloqueo con albúmina de suero bovino. Este anticuerpo va dirigido contra el antígeno CFP-10, secretado en las primeras fases de infección por tuberculosis [3]. Una vez que se añade la muestra del paciente y se permite la unión antígeno-anticuerpo, se añaden las NPs de óxido de níquel (NiO). Estas NPs de (30nm de diámetro) están unidas a su vez a un segundo anticuerpo mediante la unión selectiva entre la superficie de la misma y un grupo de histidina pegado al anticuerpo. Este tipo de unión permite la inmovilización orientada y reversible del anticuerpo sobre la superficie de la NP. Este anticuerpo (junto con la NP) se unirá al antígeno formando una estructura tipo sándwich (Figura 1), mejorando la señal del plasmón de superficie de la monocapa de oro. El plasmón de superficie, que consiste en la oscilación colectiva de los electrones de conducción de la NP que, al ser iluminado con una luz de longitud de onda adecuada, amplifica su señal en varios órdenes de magnitud. El plasmón de superficie se puede medir con espectroscopía por resonancia de plasmones superficiales



(SPR)[4]. Este inmunosensor es simple y sensible, con un límite de detección de  $0,1\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  (es decir, requiere una pequeña cantidad de muestra para su análisis).

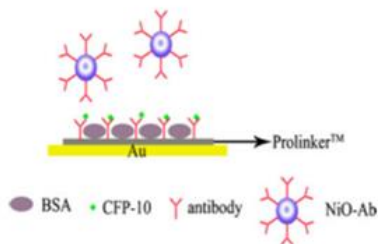


Fig. 1. Representación esquemática de la configuración del sensor. Imagen tomada de referencia [4].

## 2.2. Nanopartículas de oro sin modificar para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*

Este método reduce costes, tiempo y la necesidad de tener técnicos especializados, a la vez que proporciona alta sensibilidad y especificidad. La muestra se somete a una digestión enzimática de ADN específica de *Mycobacterium Tuberculosis*, si hay presencia de ADN este se corta, se introduce en un tampón de hibridación y se produce la hibridación con oligonucleótidos diana complementarios al ADN genómico de *Mycobacterium tuberculosis*. Tras la adición de nanopartículas de oro (AuNPs) cargadas negativamente, se agregan debido a la interacción con los cationes presentes en el tampón de hibridación. Este fenómeno es medible gracias al desplazamiento del plasmón de superficie, desplazando absorbancia de las AuNPs de 520nm a 600nm, produciéndose un cambio visual de color de rojo a azul. En ausencia de la diana de ADN, los oligonucleótidos quedan libres y las bases nitrogenadas se unen a la superficie de las AuNPs exponiendo el esqueleto de fosfato cargado negativamente. Esto provoca una repulsión entre las AuNPs impidiendo el cambio de color. Así pues, si hay ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra, la solución se vuelve azul y si no hay presencia de ADN la solución permanece roja[2].

## 3. USO DE NANOPARTÍCULAS COMO ADYUVANTES DE VACUNAS

Los adyuvantes son sustancias sin propiedades antigénicas específicas que se administran en las vacunas para aumentar la inmunogenicidad y la eficacia de las mismas. Las sales de aluminio se han usado mucho como adyuvantes tradicionales y se consideran inocuas. El hidróxido de aluminio ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) mejora el proceso de captación del antígeno por parte de las células presentadoras de antígenos en el sitio de la inyección. El  $\text{Al}(\text{OH})_3$  activa el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos y secreta un agente proinflamatorio por parte de los macrófagos mejorando la respuesta inmune.

Se ha demostrado que la administración de las NPs de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  junto con el antígeno poseen una capacidad mayor para estimular una respuesta celular y humoral en comparación con el uso de aluminio tradicional.

Esta capacidad de respuesta se debe a que las NPs de

$\text{Al}(\text{OH})_3$  junto con el antígeno poseen un tamaño de 195nm, lo que permite ser absorbidas por los macrófagos mediante un proceso llamado fagocitosis y endocitosis, en lugar de procesos de macropinocitosis, que es el mecanismo predominante en las vacunas tradicionales. Por este método se consigue secretar niveles más altos de interferón- $\gamma$  y una mayor respuesta inmune[5].

## 4. USO DE NANOPARTÍCULAS DIRECTAMENTE CONTRA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Las NPs pueden actuar sobre *Mycobacterium tuberculosis*, debido a su gran versatilidad, tanto por medio de la encapsulación de fármacos como por el efecto directo de las propias NPs.

Se ha demostrado que las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) tiene una potente actividad antimicrobiana, pero a su vez, muestra actividad citotóxica en las células monocíticas THP1. Para solventar la alta citotoxicidad de las NPs de ZnO, se mezcló con NPs de Ag, ya que las NPs de Ag poseen una baja citotoxicidad y capacidad de inhibir el crecimiento de agentes microbianos (proporción 8ZnO/2Ag). Este mezcla, adquiere una potente actividad antimicrobiana contra *Mycobacterium tuberculosis* y por el contrario, no tiene ningún efecto sobre las célula THP1, resultando en la inhibición del crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* respetando a las células del paciente[6].

También se puede combatir la tuberculosis mediante la encapsulación de fármacos usando NPs. La Rifampicina (RIF) es un potente fármaco antituberculoso que actúa como inhibidor de ARN polimerasa bacteriana inhibiendo el proceso de transcripción al nivel de iniciación. El problema es que la RIF es un fármaco que posee escasa solubilidad en medio acuoso. La nanotecnología ofrece la posibilidad de mejorar esa escasa solubilidad gracias a revestimientos de polímeros hidrofílicos como el quitosano (CS). El quitosano es un polímero catiónico biodegradable, con baja toxicidad, propiedades mucoadhesivas y con capacidad de penetración de moléculas grandes a través de las mucosas. Las NPs de CS se preparan mediante tecnología de gelificación iónica y después se usan para atrapar la RIF. Para mejorar las propiedades de CS-RIF se añadió a esta unión otro polímero llamado polietilenglicol (PEG). El PEG es un polímero biocompatible, no tóxico, no inmunogénico y soluble en agua. La unión PEG con CS-RIF cambia el carácter y la superficie de la NP aumentando ligeramente el tamaño y la encapsulación del fármaco. Este conjunto alcanza un tamaño de 210-300nm con un potencial Zeta de 34,1mV mostrando buena estabilidad[7].

Un método novedoso y respetuoso con el medio ambiente para biofabricar NPs de óxido de Zinc (ZnO) por reducción de iones de Zinc es utilizar extracto de hoja de *L. acidissima*, usada en medicina tradicional durante siglos debido a su efecto antimicrobiano entre otras propiedades. El método de biosíntesis de estas nanopartículas a partir de una planta medicinal puede usarse como método respetuoso con el medio ambiente. La solución de NPs de ZnO inhibe el crecimiento de bacterias debido a que las NPs de ZnO inician una reacción de peroxidación de

lípidos que posteriormente causan daño al ADN y afecta a la cadena de transporte de electrones[8].

## 5. USO DE NANOPARTÍCULAS CONTRA CEPAS MULTIRRESISTENTES DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

El uso indebido de fármacos a lo largo de los años han conducido a la aparición de cepas multirresistentes a fármacos usados normalmente contra la tuberculosis. Esto supone la necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos que sean más eficaces que los actuales y que minimicen los efectos secundarios. Una vez más la nanotecnología es una herramienta eficaz para solucionar este problema.

La etionamida (ETH) es un importante fármaco antituberculoso de segunda línea usado en pacientes que son infectados por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. La necesidad de mejorar su absorción, solubilidad y eficacia, minimizando sus efectos secundarios, plantea el desarrollo de nuevas estrategias. La ETH puede ser encapsulada en NPs y así mejorar sus propiedades. La carga de ETH en NPs de silicio poroso térmicamente carbonizado aumenta su solubilidad, permeabilidad a diferentes valores de pH y aumentando su liberación controlada. La naturaleza de la sinergia de las nanopartículas cargadas con ETH permite el debilitamiento de la pared celular bacteriana mejorando la penetración conjugada[9]. Otro método novedoso para la lucha contra cepas multirresistentes es el uso de las conocidas NPs de Ag. En este método las NPs de Ag se sintetizan biológicamente a través de *R. stolonifer* usando  $\text{AgNO}_3$ . La reducción de los iones ocurre a través de agentes reductores liberados en la solución de hongos. La reductasa dependiente de NADH es el principal factor responsable de los procesos de biosíntesis. La reductasa gana los electrones de la NADH y lo oxida a  $\text{NAD}^+$ , oxidándose ella misma por la reducción simultánea de los iones metálicos. Se ha comprobado que las NPs de Ag inhiben el crecimiento de muchas cepas resistentes a fármacos gracias a la afinidad de la plata hacia el azufre y el fósforo presente en los microorganismos. También tiene afinidad por los restos de fósforo en la molécula de ADN o por los azufres de las proteínas, lo que conlleva a la inactivación de la replicación del ADN y a la inactivación enzimática[10].

## 6. CONCLUSIONES

La tuberculosis sigue siendo una de las mayores causas de muerte en el mundo, que se da sobre todo los países subdesarrollados. Los métodos de detecciones y tratamiento actuales resultan costosos y en muchos casos requieren de un personal cualificado. La nanotecnología ofrece la posibilidad de reducir los costes y tiempo de detección de la tuberculosis aprovechando el plasmón de superficie intrínseco de determinadas NPs metálicas y a la formación de sencillos Kits de inmunodetección. La nanotecnología también soluciona los problemas actuales de los tratamientos gracias a la encapsulación de fármacos en

NPs, mejorando la absorción y solubilidad de los tratamientos tradicionales o métodos de tratamiento aprovechando las cualidades de las NPs, así como novedosos métodos de síntesis de NPs respetuosos con el medio ambiente. Además, la nanotecnología ofrece la posibilidad de luchar contra la aparición de cepas multirresistentes y abre la posibilidad al desarrollo de futuras vacunas. En definitiva, el campo de la nanotecnología ofrece mejores opciones de lucha contra la tuberculosis que los tratamientos actuales.

## REFERENCIAS

- [1] "OMS | Tuberculosis," WHO, 2017.
- [2] M. M. Hussain, T. M. Samir, and H. M. E. Azzazy, "Unmodified gold nanoparticles for direct and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis complex," *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 7, pp. 633-637, 2013.
- [3] A.-R. Shin *et al.*, "Improved Sensitivity of Diagnosis of Tuberculosis in Patients in Korea via a Cocktail Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Containing the Abundantly Expressed Antigens of the K Strain of Mycobacterium tuberculosis," *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 15, no. 12, pp. 1788-1795, Dec. 2008.
- [4] H. Chen *et al.*, "Sensitive detection of tuberculosis using nanoparticle-enhanced surface plasmon resonance," *Microchim. Acta*, vol. 180, no. 5-6, pp. 431-436, Apr. 2013.
- [5] Y. Amini, B. Moradi, and M. Fasihi-Ramandi, "Aluminum hydroxide nanoparticles show strong activity to stimulate Th-1 immune response against tuberculosis," *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.*, pp. 1-5, Sep. 2016.
- [6] A. R. Jafari *et al.*, "Mixed metal oxide nanoparticles inhibit growth of Mycobacterium tuberculosis into THP-1 cells," *International Journal of Mycobacteriology*, vol. 5, pp. S181-S183, 2016.
- [7] M. Rajan and V. Raj, "Encapsulation, characterisation and in-vitro release of anti-tuberculosis drug using chitosan - poly ethylene glycol nanoparticles," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 4, no. 4, pp. 255-259, 2012.
- [8] B. N. Patil and T. C. Taranath, "Limonia acidissima L. leaf mediated synthesis of zinc oxide nanoparticles: A potent tool against Mycobacterium tuberculosis," *Int. J. Mycobacteriology*, vol. 5, no. 2, pp. 197-204, 2016.
- [9] N. Vale *et al.*, "Preparation and biological evaluation of ethionamide-mesoporous silicon nanoparticles against Mycobacterium tuberculosis," 2017.
- [10] A. Banu, "Biosynthesis of Monodispersed Silver Nanoparticles and their Activity against Mycobacterium tuberculosis," *J. Nanomedicine. Biotherapeutic Discov.*, vol. 3, no. 1, pp. 1-5, 2013.



**Antonio Javier Sánchez Díaz** recibió el título de Graduado en Biología por la Universidad de Sevilla en 2016. Actualmente es estudiante del Máster en Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Búsqueda de alimentos ricos en provitamina D (Ergosterol)

Tatiana Giráldez Sánchez, Eva Reyes Aguirre, Elena Berraquero Calero, Julia Kazakova, Rut Fernández Torres y Rocío Benítez García.

**Resumen:** En este trabajo se presentan los resultados obtenidos para el contenido en provitamina D2 (ergosterol) en diferentes muestras de origen vegetal. Muestras de lechuga, dátiles, uvas, arroz y champiñones fueron sometidas a un tratamiento de extracción con hexano y el contenido en ergosterol medido mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta de diodos en fila, obteniéndose los mayores contenidos en ergosterol en las muestras de champiñón y lechuga.

**Palabras claves:** Arroz, champiñón, dátiles, lechuga, Provitamina D2.

## 1. Introducción

La existencia de la vitamina D como una sustancia presente en los alimentos fue descubierta en 1922 por Elmer McCollum, pero no fue hasta 1930 cuando Adolf Windaus descubrió su estructura química y su relación con los esteroides. Recibió por ello el premio Nobel en 1928.

Al describir a la vitamina D o calciferol nos referimos a una familia de seco-esteroides que presenta actividad vitamínica similar, la cual presenta hasta veinticinco formas biológicas diferentes, de las cuales dos son las más importantes en nutrición: el ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub>, de origen vegetal, y el colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>, de origen animal. Ambos vitámeros, con idéntica actividad biológica, se diferencian en la cadena lateral fijada al C17: saturada para la D<sub>3</sub> e insaturada (C22 y C23) y metilada (C24) para la D<sub>2</sub>, aunque sus 1,25-

dihidroxi-metabolitos tienen una potencia biológica equivalente.

Tanto el ergocalciferol (D<sub>2</sub>) como el colecalciferol (D<sub>3</sub>) derivan de sus respectivas provitaminas: ergosterol vegetal (provitamina D<sub>2</sub>) y del 7-dehidrocolesterol de la piel (provitamina D<sub>3</sub>). Dichas provitaminas se activan por los rayos ultravioletas convirtiéndose en previtaminas y, sucesivamente, a través de una isomerización térmica, en vitaminas.

La provitamina D<sub>2</sub> está muy presente en muchos alimentos tanto de origen animal como vegetal, como por ejemplo en el pescado, los huevos o las setas, pero durante el proceso de síntesis y por acción de luz ultravioleta en algunos de ellos, cuya ingesta es especialmente recomendada, como ocurre con el champiñón, se generan sustancias tóxicas tales como taquisterol (Tachy) y lumisterol (Lumi). Estas sustancias tóxicas presentes en el champiñón son perjudiciales en cantidades y es por eso que se debe moderar su ingesta.

En este trabajo se planteó como objetivo encontrar alimentos de origen vegetal ricos en ergosterol, para ello se seleccionaron diversas muestras de alimentos como lechuga, dátiles, arroz, uva y champiñón. Estas se sometieron a un tratamiento de extracción con hexano, así la provitamina D2 fue aislada de cada muestra y posteriormente medida en un cromatógrafo líquido de alta resolución con detección de ultravioleta-visible mediante diodos en fila. La cromatografía líquida es una técnica instrumental muy empleada en laboratorios de análisis químico que consiste fundamentalmente en hacer pasar los compuestos a analizar a través de una columna de separación rellena de un sólido particulado (fase estacionaria) empleando una mezcla de disolventes en proporciones variables a lo largo del tiempo de medida (fase móvil) lo que recibe el nombre de gradiente de elución. Transcurrido el tiempo de análisis que puede durar desde unos pocos minutos hasta horas, los compuestos salen de la columna a tiempos distintos y son dirigidos hacia un sistema de detección que medirá una propiedad física de estos que en nuestro caso es su capacidad de absorber luz a una longitud de onda característica, proporcionándonos el instrumento un gráfico que recibe el nombre de cromatograma en el que se muestran Absorbancias (luz absorbida) frente a tiempo de análisis, obteniéndose picos en aquellos tiempos en los que los compuestos alcanzan el detector y absorben luz. Cuanta más concentración de compuesto analizado haya en la muestra, mayor será la señal que proporciona el detector, lo cual nos permite por comparación con referencias de concentración conocidas preparadas por nosotros en el laboratorio saber con exactitud qué

cantidad de compuesto había en la muestra: Este procedimiento recibe el nombre de calibración.

## 2. Desarrollo experimental

### 2.1. Materiales

Dátil, lechuga, champiñón, uva y arroz.

Espátulas, microviales de inyección, balanza analítica de precisión, vaso de precipitado de 50 mL, viales de vidrio de 10 mL, papel de plata, matraz de 10 mL, probetas, molinillo de café, micropipetas de 10-100  $\mu$ L y 100-1000  $\mu$ L, frasco lavador, microfiltros de jeringa de 0.45 $\mu$ m, tubo Falcon de 15 mL, parafilm, ácido fórmico, metanol, hexano, patrones de Vitamina D3, Vitamina D2 y Provitamina D2 (Ergosterol).

Ultracongelador, liofilizador, centrifugadora, baño de ultrasonidos, sistema de extracción en fase sólida (Vacuum Manifold), Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) acoplado a un sistema de detección ultravioleta-visible de diodos en fila, y columna de separación cromatográfica (Synergi 2,5  $\mu$ m Hydro-RP 100 Å 100 $\times$ 3.00 mm).

### 2.2. Procedimiento experimental

#### 2.2.1 Preparación previa de las muestras

Las muestras adquiridas en fruterías locales fueron limpiadas y cortadas en trozos. Posteriormente, fueron congeladas en ultracongelador a -80 °C. previamente a su liofilización hasta extraer totalmente el agua, y finalmente se trituran en el molinillo para obtener un polvo fino.

### 2.2.2 Procedimiento de extracción

Se pesaron en la balanza analítica de precisión 0.5 g de cada muestra en tubos Falcon a los que se le añaden 6 mL de hexano y 1 mL de una disolución de Vitamina D3 de 1mg/L (patrón interno). Se procede a agitación manual durante 5 minutos y posteriormente se centrifuga a 3200x g durante 15 minutos. El resultado será un líquido (sobrenadante) y un sólido en el fondo del tubo Falcon. El sobrenadante se traspasó a un vial de vidrio de 30ml, se tapó con papel de aluminio para evitar la degradación de los compuestos y se añadieron otros 6 mL de hexano al sólido repitiendo el proceso explicado anteriormente. El sobrenadante se recogió de nuevo y se unió con el vial de la primera extracción. Finalmente, se procedió a la evaporación del hexano bajo corriente de nitrógeno hasta casi sequedad. Las muestras evaporadas se reconstituyeron con 1 mL de metanol y se trataron 15 minutos en ultrasonidos para homogeneizar las mismas. Posteriormente, se microfiltraron las muestras con un microfiltro de jeringa de 0.45µm previamente a su medida en el sistema cromatográfico.

### 2.2.3 Determinación en el sistema cromatográfico

Para el análisis de las muestras en el sistema cromatográfico se procedió a preparar una recta de calibrado que nos permitiera mediante comparación de referencias de concentración (patrones de calibrado) preparadas de los compuestos a analizar establecer la concentración de ergosterol. Para ello, se prepararon disoluciones stock de ergosterol,

vitamina D2 y vitamina D3 de 100 mg/L. A partir de estas disoluciones stock se prepararon disoluciones diluidas (patrones de calibrado) en metanol de concentraciones 0,5; 1; 2,5; 5 y 10 mg/L en ergosterol y 1 mg/L en vitamina D3 para poder llevar a cabo una calibración mediante el método del patrón interno.

### 2.3. Condiciones instrumentales de medida

La separación de los distintos componentes a analizar (ergosterol, vitamina D2 y vitamina D3, siendo esta último nuestro patrón interno de referencia para poder cuantificar), se llevó a cabo aplicando un gradiente de separación cromatográfica, con el que conseguimos separar los distintos componentes de la muestra a analizar. Dicho gradiente consistió en modificar la composición de la fase eluyente (fase móvil) a través de la columna de separación cromatográfica a un flujo constante de 0,5 mL/min y de acuerdo a las composiciones en cada tiempo de medida que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Gradiente de separación cromatográfica

% Acetonitrilo	% Agua + 0,01% (v/v) de Ácido Fórmico	Tiempo (min)
99	1	0
99	1	4
90	10	5
90	10	8
99	1	8,1
99	1	10

Bajo estas condiciones y seleccionando en el detector de ultra-violeta las longitudes de onda características de cada compuesto, estos



atravesan el sistema cromatográfico en un tiempo característico denominado tiempo de retención. En la tabla 2 se muestran los tiempos de retención, así como las longitudes de onda características de cada uno de los compuestos analizados mediante la técnica de medida:

Tabla 2. Condiciones de medida instrumental

Longitud onda (nm)	T retenc. (min)	Compuesto
250	5,23	Colecalciferol (Vitamina D3)
255	5,36	Ergocalciferol (Vitamina D2)
270	7,31	Ergosterol (Provitamina D2)

Así pues, se obtuvieron los correspondientes cromatogramas para cada compuesto a cada concentración de la recta de calibrado y para las muestras analizadas. En la figura 1 se muestra un cromatograma tipo para una muestra de lechuga.

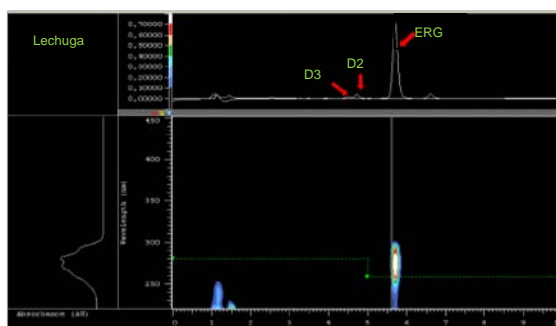


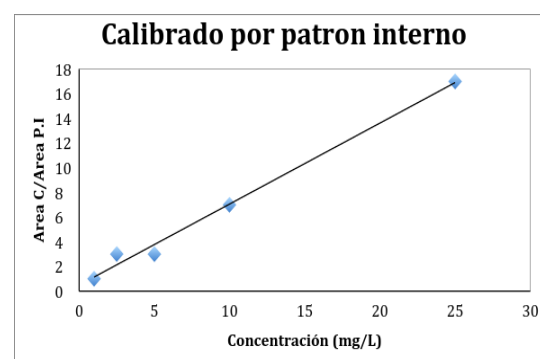
Figura 1. Cromatograma muestra Lechuga.

### 3. Resultados y Discusión

Una vez registrados los cromatogramas, se procedió a obtener las señales de las áreas que genera cada pico cromatográfico que corresponde con los tiempos de retención de nuestros compuestos a su longitud de onda

característica.

Para poder cuantificar la cantidad de ergosterol obtenida en las muestras analizadas, se procedió a realizar un procedimiento de calibración mediante patrón interno, este consiste en usar un compuesto de similares características estructurales a aquel a analizar en concentración siempre constante en todas las disoluciones medidas. En nuestro caso se empleó vitamina D3 de 1 mg/L ya que esta es de origen animal y no estará presente en nuestras muestras. Así, cualquier variación del área de este compuesto nos permite corregir las áreas del resto de compuestos cuando se producen fluctuaciones no deseadas debidas a errores aleatorios en el procedimiento de tratamiento de muestra o de medida. Con este procedimiento se representan en el gráfico de calibración las (áreas compuesto/área patrón interno) vs concentración compuesto en mg/L, obteniéndose una línea recta cuya ecuación matemática podemos obtener mediante el ajuste lineal por el método de mínimos cuadrados tal y como se muestra en la figura siguiente:



La ecuación obtenida para ergosterol fue:

$$A_{\text{Ergosterol}} / A_{\text{Patron Interno}} = 0,6568 C (\text{mg/L}) + 0,4857$$

Una vez obtenida la recta de regresión lineal del calibrado, se procedió a calcular la concentración del ergosterol para cada muestra medida despejando el valor C en la expresión anterior.

Los resultados obtenidos para las muestras analizadas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados obtenidos de muestras analizadas.

A	B	C	D
<0,28	14	<2	Arroz
<1,62	82	<2	Uva
<1,46	73	<2	Dátil
1191,0 ± 10	94	1890,5 ± 16	Lechuga
3563,5 ± 201	63	3790,9 ± 213	Champiñón

A: contenido ergosterol (mg/g); B: % humedad; C: contenido medio en ergosterol(mg/g) extracto seco y D: muestra.

Para el cálculo del contenido en ergosterol en muestra se tuvo en cuenta el porcentaje de humedad de cada alimento tal y como se muestra en la columna C.

#### 4. Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran en la muestra de champiñón una concentración de 3563,5 ± 201 mg de ergosterol por gramo de champiñón comercial, mientras que en la lechuga se observa una concentración de 1191,0 ± 10 mg de

ergosterol por gramo de lechuga consumido. El resto de productos vegetales analizados no mostraron contenidos elevados de ergosterol a pesar de la creencia popular extendida sobre su contenido.

De este estudio podemos concluir que, además de alimentos ricos en vitamina D de origen animal cuyo consumo no puede ser excesivo por la alta cantidad de lípidos que contienen, existen alimentos de origen vegetal como el champiñón cuyo consumo debe ser moderado ya que contienen numerosas toxinas, o lo que es más importante, la lechuga, que aportan alto contenido en ergosterol, lo que permite a los consumidores tener una fuente natural rica en vitamina D y de fácil asimilación por el organismo.

Este trabajo abre la posibilidad de considerar estas matrices vegetales para la elaboración de suplementos alimenticios ricos en vitamina D.

#### 5. Agradecimientos

Al proyecto de Jóvenes con Investigadores (PIISA) por darnos esta fantástica oportunidad para acercarnos al mundo de la investigación.

A la Facultad de Química por permitirnos utilizar los laboratorios y todo el material e instrumentos que hemos necesitado.

#### 6. Bibliografía

- [1] Michael F. Holick, " Vitamin D: A millenium perspective", vol.88, issue 2, pag. 296-307, 1 February 2003,

doi: 10.1002/jcb.10338

[2] Quesada Gomez JM, Sosa Henríquez M.,  
“Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D”,  
Rev. Osteoporos Metab Miner 2011 3; 4:165-182.

[3] Web de Ecoagricultor.  
<http://www.ecoagricultor.com/la-vitamina-d-funcion-fuentes-y-cantidades-recomendadas/> (enlace web)

[4] Web de Te Interesa.  
[http://www.teinteresa.es/Microsites/Pregunta\\_al\\_medico/Alimentacion/vicentelahera/importante-vitamina-tomamos\\_0\\_915508566.html](http://www.teinteresa.es/Microsites/Pregunta_al_medico/Alimentacion/vicentelahera/importante-vitamina-tomamos_0_915508566.html)



Julia Kazakova, estudiante de Doctorado de la Universidad de Sevilla, realizando la tesis doctoral en el Departamento de Química Analítica.



Eva Reyes Aguirre, estudiante de 1º Bachillerato de Ciencias en IES Galileo Galilei (Montequinto, Sevilla).



Rut Fernández Torres, Profesora Titular Universidad de Sevilla del Departamento de Química Analítica.



Elena Berraquero Calero, estudiante de 1º Bachillerato del IES Juan Ciudad Duarte, Bormujos, (Sevilla).



Mª Rocío Benítez García, profesora de Física y Química en el IES Galileo Galilei (Montequinto, Sevilla).



Tatiana Giráldez Sánchez, estudiante de 1º de bachillerato en el IES Ítaca Tomares (Sevilla).