

# MOLEQLA

n°  
3  
1

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

ISSN 2173-0903

**Portada**

Julio Ezequiel Pérez Carbajo

**Logotipo y Título de la revista**

Juan Manuel García Arcos, Rafael Hoyos Manchado y Rafael Iigo  
Roció Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

**Plantilla de la revista**

Norberto Díaz Díaz

**Editores de las secciones que aparecen en este número**

*MoleQla Forense*: Antonio Aguilar García

*MoleQla Deporte*: Alberto Grao Cruces

*MoleQla Farmacia*: Matilde Revuelta González

*MoleQla Informática*: Norberto Díaz Díaz

*MoleQla Nanotecnología*: Ana Paula Zaderenko Partida

*MoleQla Patrimonio*: María Pilar Ortiz Calderón

*MoleQla Química*: Patrick J. Merkling

**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. Merkling



ISSN 2173-0903

Editado el 16 de octubre de 2018

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

## EDITORIAL

Bienvenidos a un nuevo número de MoleQla. En esta edición otoñal nuestros autores nos acercan de nuevo a lo mejor de la ciencia actual en las secciones de Patrimonio, Deporte, Forense, Informática, Farmacia, Química y Nanotecnología.



Si quieres conocer las respuestas a las siguientes preguntas abre nuestra revista: ¿Qué ofrecen los sistemas de información geográfica, la fotografía o la espectrometría Raman a nuestro patrimonio histórico? ¿Qué beneficios tiene mantenernos en forma a través del ejercicio físico? ¿Se puede detectar el consumo de ciertas drogas en las huellas dactilares? ¿Qué se esconde tras el telón de los videojuegos? ¿Qué nos ofrecen los nuevos tratamientos del asma, la fibromialgia, el cáncer, la osteoporosis o las infecciones bacterianas? ¿Cómo es que aparecen los Beatles en este número?

Además, en este número, al igual que sucedió en su homólogo otoñal de 2016, nos despedimos de nuestra plataforma de envío de artículos y estrenamos una nueva mejorada que estará operativa para la edición de invierno, lo que son las casualidades...

Desde la redacción de MoleQla los editores os deseamos una feliz lectura.

# ÍNDICE

---

## **1. Moleq̃la Patrimonio**

- 1.1. Análisis de riesgos termohigrométricos en depósitos documentales
- 1.2. El uso de la fotografía aplicado al diagnóstico de las pinturas murales de Santa María de Mañón
- 1.3. La espectroscopía Raman aplicada al análisis de alteraciones en fábricas pétreas

## **2. Moleq̃la Deporte**

- 2.1. Efectos del ejercicio físico sobre el tipo de parto en mujeres embarazadas
- 2.2. Revisión sobre los efectos del Ejercicio Físico sobre la Calidad de Vida en adultos mayores sanos
- 2.3. Efectos de la práctica de gimnasia rítmica sobre la salud: revisión narrativa

## **3. Moleq̃la Forense**

- 3.1. El glifosato y su controversia
- 3.2. Luces y sombras de la “castración química”
- 3.3. Técnica novedosa para la detección del consumo de cocaína en huellas dactilares

## **4. Moleq̃la Informática**

- 4.1. The development process of a video game
- 4.2. Metodologías de desarrollo en videojuegos
- 4.3. Lqa moda del “Cloud” o Nube

## **5. Moleq̃la Farmacia**

- 5.1. Dupilumab, una nueva estrategia frente al asma
- 5.2. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia
- 5.3. Conjugados anticuerpo-droga como tratamiento para cancer
- 5.4. Papel de la Eribulina en el tratamiento de cancer de mama

## **6. Moleq̃la Química**

- 6.1. LSD: ¿Lucy in the sky with diamonds?

## **7. Moleq̃la Nanotecnología**

- 7.1. Nanopartículas y Nutrición
- 7.2. Nanopartículas recubiertas con membranas celulares empleadas en vectorización de fármacos
- 7.3. El fin de la Resistencia bacteriana: Nanopartículas de plata
- 7.4. Neuroregeneración con nanotubos de carbono
- 7.5. Nanopartículas de hidroxiapatita para regeneración ósea y tratamiento de osteoporosis

# Análisis de riesgos termohigrométricos en depósitos documentales: las colecciones de la Universidad de Tarapacá (Arica, Chile).

Mónica Moreno Falcón

**Resumen**—Los procesos de alteración de colecciones documentales están condicionados en gran medida por los parámetros de temperatura (T) y humedad relativa (HR) registrados en los depósitos. Gracias al uso de Sistemas de Información Geográfica (SIG) se efectúa un análisis de la peligrosidad termohigrométrica registrada en depósitos y la vulnerabilidad que presentan los distintos tipos de colecciones documentales de la Universidad de Tarapacá. Los resultados alcanzados permiten obtener un índice de riesgo que muestra el grado de alterabilidad de las distintas colecciones en su contexto actual.

**Palabras Claves**—Análisis de Riesgos, Control termohigrométrico, Depósitos documentales, Sistemas de Información Geográfica (SIG).

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde el nacimiento de la conservación preventiva la normalización de estándares que definan los parámetros ideales de temperatura (T) y humedad relativa (HR) ha sido un factor esencial en la creación de espacios seguros para la custodia de colecciones[1].

En el caso de acervos documentales el texto de William K. Wilson *Environmental Guidelines for the Storage of Paper Records* (1995) [2] -que plantea rangos ideales de 18-21°C y 45-50% de HR, así como fluctuaciones máximas diarias del 3%HR y 2°C- ha marcado las directrices de conservación seguidas por muchas Instituciones.

Paralelamente, los estudios microambientales efectuados en depósitos documentales han evidenciado que, en muchas ocasiones, los rangos registrados difieren en gran medida de los rangos ideales[1].

A nivel teórico, esta situación ha motivado el interés de diversos autores e Instituciones por evaluar cuáles podían ser considerados rangos óptimos, permitiendo la flexibilización de aquellos parámetros considerados ideales[3].

A nivel práctico, el desarrollo de estudios fundamentados en el análisis de riesgos se convierte en una herramienta muy útil para profundizar en la prognosis de colecciones[4], así como diferenciar situaciones que, sin cumplir con los estándares ideales de conservación, presentan grados muy distintos de riesgo.

Un ejemplo muy interesante de su uso en colecciones documentales ha sido el llevado a cabo en la Biblioteca Classense de Ravenna que plantea una metodología que evalúa riesgos asociados a T, HR, intensidad lumínica y concentración de NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> en depósitos documentales[5].

En esta línea de trabajo, el artículo presentado efectúa una síntesis de la metodología seguida por la autora en el estudio de caso de las colecciones documentales de la Universidad de Tarapacá (UTA)[6].

## 2. CASO DE ESTUDIO

La Colección Patrimonial Alfredo Wormald Cruz (CPWC) y el Archivo Histórico Vicente Dagnino (AHVD) son las instituciones dependientes de la UTA encargadas de reunir, conservar y valorizar el patrimonio documental producido y/o custodiado en la región de Arica y Parinacota (Chile).

A pesar de ser dos Instituciones independientes, ambas comparten una característica en común, su ubicación en un mismo edificio de hormigón armado de nueva construcción en una zona de clima desértico costero.

Sus fondos y colecciones cuentan con más de 16000 ejemplares de libros, prensa, revistas, folletos, fotografías y material de archivo.

## 3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Cuantificar el riesgo termohigrométrico existente en los depósitos, entendiendo este como una función de la peligrosidad ambiental y la vulnerabilidad de las colecciones documentales. Este objetivo principal puede desglosarse en tres objetivos secundarios:

1. Registrar y evaluar los distintos grados de peligrosidad termohigrométrica existentes.
2. Visibilizar los factores que influyen en el grado de vulnerabilidad a condiciones termohigrométricas adversas.
3. Relacionar la peligrosidad y la vulnerabilidad de las distintas colecciones en un Sistema de Información Geográfica (SIG) obteniendo un índice de riesgo.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Peligrosidad

Para cuantificar el grado de peligrosidad termohigrométrica al interior de los espacios, entendida esta como la potencialidad de que ocurra un evento que pueda generar alteraciones[7], se partió de un registro anual de T y HR en distintos puntos del depósito mediante el empleo de

termohigrómetros datalogger del tipo KG100 USB (con una exactitud +/- 1°C y +/-4%). Se registraron rangos cada 30 min y se obtuvieron medias, máximas, mínimas y fluctuaciones diarias, mensuales y anuales.

La HR fue descartada como un agente activo de peligrosidad ambiental ya que todos los rangos registrados se correspondían con los considerados ideales[2],[3].

Los rangos de T registrados fueron clasificados como óptimos (<25°C), elevados (25°C-28°) e inadmisibles (>28°C) siguiendo las directrices internacionales aconsejadas para climas cálidos[3].

#### 4.2. Vulnerabilidad

Para la identificación del grado de vulnerabilidad, entendida como la predisposición de un sistema a ser afectado por un peligro[7], se tuvieron en cuenta dos factores:

1. La materialidad los acervos documentales: dividiéndolos según el grado de sensibilidad que presentaban a la alteración por altas T. Para su clasificación se siguieron las pautas definidas por Michalski[8] contrastadas recurriendo al juicio crítico de diversos especialistas en la materia (metodología Delphi). Fueron consultados 5 profesionales que señalaron el grado de amarilleamiento y la friabilidad de los ejemplares como indicadores visuales de la presencia de lignina y de aprestos ácidos, y por lo tanto del grado de vulnerabilidad del papel ante el deterioro químico por altas temperaturas.

2. El uso asignado a los espacios de custodia (depósito cerrado versus zona de consulta abierta): considerado un factor potenciador de fluctuaciones termohigrométricas y eventos de riesgo, restando resiliencia al sistema y aumentando su vulnerabilidad.

Si bien es cierto que el uso de matrices de vulnerabilidad del tipo Leopold puede ser muy útil en casos de estudio de varios factores de peligrosidad ante materialidades similares [9][10], la heterogeneidad de los papeles existentes en los depósitos de ambas instituciones, así como el objetivo de analizar un solo riesgo desaconsejaba el uso de esta metodología.

#### 4.3. Índice de riesgo (IR)

Para poder relacionar la peligrosidad del ambiente y la vulnerabilidad de las colecciones, la información generada fue georreferenciada y migrada a un SIG del software ArcGIS®. Mediante la interpolación de los datos discretos y la rasterización de las imágenes generadas, se asignaron valores numéricos a cada uno de los píxeles[11].

Para la ponderación de cada uno de los grupos de variables consideradas, las imágenes fueron reclasificadas[11]. La temperaturas óptimas recibieron un puntaje 1, las elevadas un puntaje 2 y las inadmisibles un puntaje 3. Los materiales poco vulnerables recibieron un puntaje 1, los vulnerables un puntaje 2 y los muy vulnerables un puntaje 3. Los espacios cerrados recibieron un puntaje 1 y los abiertos un puntaje 3.

Mediante el uso del álgebra de mapas se obtuvo el IR que presentaban las Instituciones objeto de estudio. En la ecuación de álgebra de mapas se otorgó un peso del 60% a la peligrosidad termohigrométrica registrada y un 40% a la vulnerabilidad que presentaban las colecciones. La ecuación empleada fue:

$$\text{Riego termohigrométrico} = [\text{vulnerabilidad según materialidad}] * 0,30 + [\text{vulnerabilidad según el uso del espacio}] * 0,10 + [\text{Peligrosidad termohigrométrica}] * 0,60$$

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La revisión de los mapas obtenidos a partir del análisis de los datos termohigrométricos (ver figura 1) evidenció que las medias registradas en ambas instituciones durante los meses de invierno entraban dentro de los rangos considerado óptimo (grado de peligrosidad bajo), mientras que los meses de verano entraban dentro del rango considerado como inadmisibles (grado de peligrosidad alto), incluso en el depósito más pequeño en el que estaba implementado

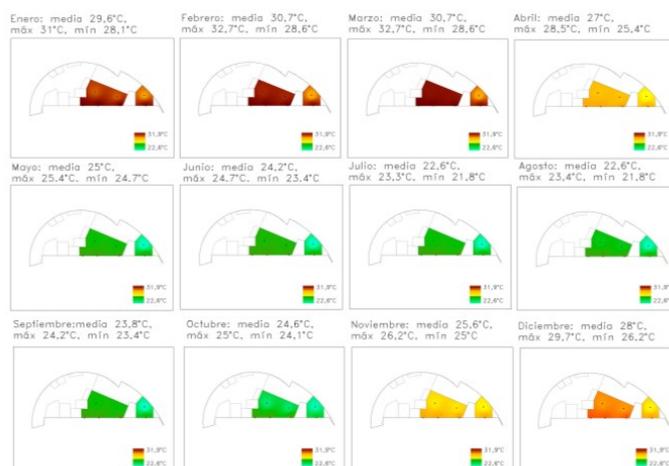


Fig. 1. Medias de temperatura mensuales registradas en depósito en 2017 [6].

un sistema de control ambiental pasivo.

Respecto a la materialidad de las colecciones (ver figura 2) los libros que componían el fondo antiguo y el papel permanente de archivo (aprox. 30% del acervo) apenas presentaban friabilidad y amarilleo de las fibras y fueron identificados como materiales poco vulnerables. El material que componía el grueso de la colección (aprox. 50% del acervo) - en su mayoría papeles fabricados después de 1850- fue identificado como material vulnerable por presentar un grado de amarilleamiento elevado y leves síntomas de friabilidad. La prensa de la hemeroteca fue clasificada como muy vulnerable debido al elevado grado de

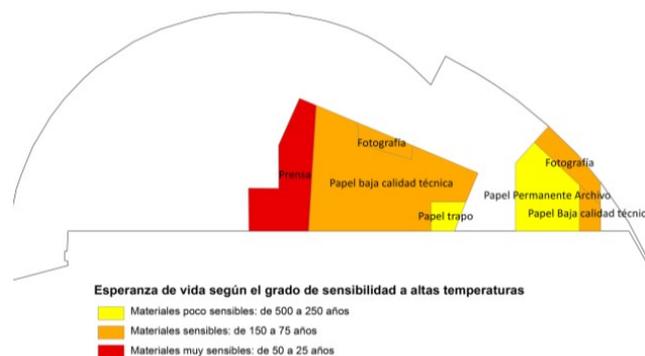


Fig. 2. Distribución de las colecciones según grado de vulnerabilidad a altas temperaturas. [6].

amarilleamiento y friabilidad que presentaba.

En relación al uso de los espacios, la estancia más reducida estaba siendo usada como depósito cerrado de colecciones mientras que la estancia más grande, abierta al público, facilitaba el desencadenamiento de una posible situación de riesgo y aumentaba el grado de vulnerabilidad de los documentos custodiados.

En general, las altas temperaturas registradas en las Instituciones documentales dependientes de la UTA implican un alto grado de peligrosidad que genera diferentes niveles de riesgo en función a la vulnerabilidad de las distintas materialidades y los usos asignados a los espacios.

A su vez, la interrelación de las distintas variables de peligrosidad y vulnerabilidad permitió visibilizar aquellos puntos más propensos a sufrir deterioro y aquellos más resilientes. Si observamos el mapa de riesgos generado (ver figura 3), podemos identificar un IR menor para la estancia más reducida, debido en gran medida al uso restringido asignado a los espacios así como a la alta calidad del papel que conforma las colecciones. A su vez dentro de la estancia más amplia, hay una zona identificada como de menor riesgo, esta zona se corresponde con los fondos antiguos y se contrapone al alto IR obtenido por el resto de la estancia, ocupada por la hemeroteca y los libros del s. XIX y principios del XX.

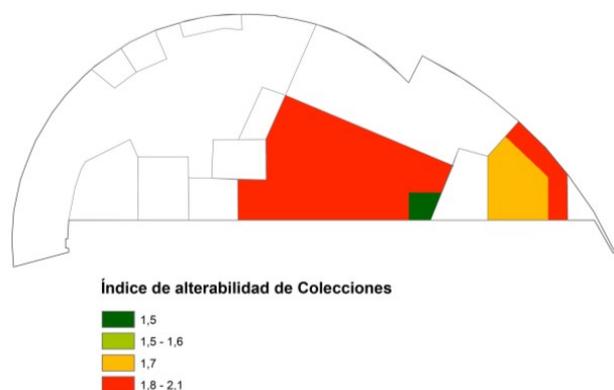


Fig. 3. IR termohigrométrico. [6].

## 6. CONCLUSIONES

Desde la perspectiva de la gestión de riesgos el funcionamiento microambiental de un depósito es un proceso muy complejo que requiere ser esquematizado para ser entendido.

El caso de estudio presentado es un ejemplo de como con una propuesta metodológica muy sencilla se puede obtener una gran cantidad de información en el análisis de los datos termohigrométricos recogidos en interior.

Si bien metodológicamente, los SIG han demostrado ser herramientas muy útiles en la realización de estudios que requieren de análisis multicriterio [5],[7],[9]; a nivel teórico valorar cuales son los factores que influyen en la peligrosidad de un ambiente, definir el grado de vulnerabilidad de las distintas materialidades, cuantificar el grado de exposición al riesgo y empezar a trabajar con la esta-

cionalidad que presentan algunos factores de peligrosidad son los objetivos principales de los estudios desarrollados hoy en día [9].

A su vez, trasladar a conceptos matemáticos cuestiones tan subjetivas como la pérdida de valor que sufren las colecciones ante situaciones de peligrosidad son cuestiones pendientes que deberán irse definiendo en los próximos años.

## REFERENCIAS

- [1] M. Andretta, F. Coppola, and L. Seccia, "Investigation on the interaction between the outdoor environment and the indoor microclimate of a historical library," *J. Cult. Herit.*, vol. 17, pp. 75-86, Jan. 2016.
- [2] P. Morris, "Interpreting Published Environmental Guidelines for Preservation in Libraries," *Libr. Acad.*, vol. 7, no. 1, pp. 111-122, 2007.
- [3] S. Brown, I. Cole, V. Daniel, S. King, and C. Pearson, "Guidelines for Environmental Control in Cultural Institutions," 2002.
- [4] X. Romão, E. Paupério, and N. Pereira, "A framework for the simplified risk analysis of cultural heritage assets," *J. Cult. Herit.*, vol. 20, pp. 696-708, Jul. 2016.
- [5] M. Andretta, F. Coppola, A. Modelli, N. Santopuoli, and L. Seccia, "Proposal for a new environmental risk assessment methodology in cultural heritage protection," *J. Cult. Herit.*, vol. 23, pp. 22-32, Jan. 2017.
- [6] M. Moreno, "Nuevas herramientas para control ambiental en depósitos documentales.," *Ge-conservación*, vol. 1, no. 13, pp. 68-79, Jun. 2018.
- [7] A. Paolini, A. Vafadari, G. Cesaro, and M. Quintero, "Risk management at heritage sites: a case study of the petra world heritage site," 2012.
- [8] S. Michalski, "Temperatura Incorrecta," in *Agentes de deterioro*, 2009.
- [9] P. Ortiz, V. Antunez, J. M. Martín, R. Ortiz, M. Auxiliadora Vázquez, and E. Galán, "Model Approach to environmental risk analysis for the main monuments in a historical city," *J. Cult. Herit.*, 2013.
- [10] R. Ortiz and P. Ortiz, "Vulnerability Index: A New Approach for Preventive Conservation of Monuments," *Int. J. Archit. Herit.*, vol. 10, no. 8, pp. 1078-1100, Nov. 2016.
- [11] V. Olaya, "Sistemas de Información Geográfica: Un libro libre de Víctor Olaya," 2016. [Online]. Available: <http://volaya.github.io/libro-sig/index.html>. [Accessed: 27-Feb-2018].



**Mónica Moreno Falcón** diplomada en Conservación y Restauración por la Escuela Superior de Conservación de Bienes Culturales de Madrid y magister en Sistemas de Información Geográfica por la Universidad de Extremadura. Actualmente cursa el master

Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo Olavide.

# El uso de la fotografía aplicado al diagnóstico de las pinturas murales de Santa María de Mañón (A Coruña)

Clotilde Lemoine

**Resumen**— Las pinturas murales de la iglesia de Santa María de Mañón se han podido estudiar y documentar exhaustivamente gracias a diferentes técnicas de registro fotográfico. Así se realizaron con luz visible tomas generales, de detalles, macrofotografías y de luz rasantes. Finalmente se registraron las pinturas con fluorescencia visible inducida por radiación UV. Este estudio permitió diagnosticar el estado de conservación de la obra, documentar datos históricos y técnicos así como determinar la ubicación de intervenciones anteriores.

**Palabras Claves**— registro fotográfico, Técnica no destructiva, estudio histórico-técnico, Santa María de Mañón, pintura mural.

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso de la fotografía como técnica fundamental de análisis y diagnóstico tiene numerosas ventajas y resultados muy efectivos. Además del trabajo *in situ* y sin contacto con la obra, los equipos son en su mayoría de fácil acceso y manejo, de poco peso y bajo coste. El registro fotográfico de las obras es fundamental para la posteridad y permite obtener una cantidad de información relevante y fiel [1] a la hora de establecer un proyecto de conservación-restauración.

Este artículo se centra en el caso práctico de las pinturas murales de Santa María de Mañón compuestas por dos ciclos realizados entre finales del siglo XV y mitades del XVI [2]. Ilustran la *Pasión de Cristo* y el *Juicio Final* y presentan un estado de conservación correcto aunque el enlucado parcial, los importantes velos blanquecinos en superficie y su alto porcentaje de pérdida afecta a la legibilidad del discurso.

Se realizó en este estudio un registro completo de dichas pinturas gracias a tomas generales, de detalles, de luz rasante, macrofotografía y fotografía de fluorescencia visible inducida por luz UV. A continuación veremos las principales aportaciones de este conjunto de técnicas no destructivas en este caso de estudio.

## 2. METODOLOGÍA

Dado los numerosos registros obtenidos por las dimensiones del mural, se ha tenido que seguir una metodología rigurosa de organización de las tomas obtenidas. En este caso se ha seguido a lo largo del proceso la composición en mosaico de las escenas de las pinturas. Debido a la gran cantidad de material fotográfico no se han tomado en formato .raw sino en .JPG con la mejor calidad alcanzada por la cámara (5184x3456 píxeles). Además se ha procurado disparar con un ISO bajo (de 100 a 200) limitando el ruido.

Todas las fotografías se han tomado con un equipo compuesto por una cámara Canon 600D, un trípode Manfrotto y dos focos de luz blanca de 60W. Para obtener la mejor calidad fotográfica en función de la técnica se han usado los objetivos correspondientes: un objetivo 55-18mm para el registro general y de luz rasante, un Canon 50mm, f/1,8 para las fotografías de detalles y de luz UV. Finalmente se usó un objetivo 60mm, f/2,8 para la macrofotografía.

Previamente a las series de disparos se ha realizado el balance de blancos personalizado consiguiendo que el equilibrio de los tres canales de color sea adecuado a la fuente de iluminación. Para obtener un mismo encuadre en las fotografías generales y en las de luz rasante se ha determinado una distancia de tres metros entre la cámara y las pinturas. Las macrofotografías y las de detalles se han realizado según las zonas más relevantes tanto por su importancia estética y técnica o bien por su deterioro.

Finalmente se han ejecutado las de luz rasante y las de radiaciones ultravioletas por la noche consiguiendo un trabajo óptimo en la oscuridad. Estas últimas se tomaron bajo la iluminación de una lámpara de Wood, estudio durante el cual el grupo de trabajo tomó medidas de protección personal con el uso de guantes y gafas de sol aunque hubiera sido preferible el uso de equipos específicos de protección. Para acabar, las fotografías de luz rasante se tomaron con una sola iluminación posicionada en paralelo a las pinturas y con un tiempo de exposición entre 15 y 25 segundos.

## 3. LA FOTOGRAFÍA GENERAL Y DE DETALLE

El uso de la fotografía de luz visible es el proceso más común en el registro de patrimonio histórico y a su vez el más importante. En este caso de estudio no existía documentación fotográfica completa de dichas pinturas permitiendo así su documentación y conocimiento para la posteridad. Además se utilizaron para la elaboración de mapas de deterioro y de cálculo del porcentaje de las dife-

rentes alteraciones gracias a sistemas de georreferencias [3]. En la figura 1 observamos el estado de conservación general de la escena 14 del *Ciclo de la Pasión de Cristo*.



Fig. 1. Foto general de la escena 14 del Ciclo de la Pasión de Cristo

Siendo pinturas murales de gran tamaño, la ubicación de las tomas de detalles fue elegida en función de los elementos decorativos y estéticos significativos, de la representación de la técnica de ejecución y en la medida de lo posible de todas las alteraciones visibles. Gracias al tratamiento digital posterior han sido fundamentales para la lectura del discurso y para la elaboración de mapas de deterioro. En la figura 2 se aprecia la gran calidad del dibujo, rasgo que no podemos valorar con el registro general.



Fig. 2. Fotografía de detalle de la escena 13 del Ciclo de la Pasión de Cristo.

#### 4. LA MACROFOTOGRAFÍA

Esta técnica de registro permite un aumento del objeto observado de hasta 10 veces su tamaño real [4], por ende se ha usado en zonas de especial interés. Las tomas de macrofotografía se han podido realizar con éxito en determinados casos ya que puede resultar complicado el

enfocar a superficies muy irregulares. Sin embargo los registros realizados son de gran relevancia en cuanto a la documentación de la técnica de ejecución de los morteros y de la capa pictórica en la cual se llega a observar perfectamente los rastros del pincel y los empastes correspondientes con los retoques en seco. En la figura 3 se muestra una toma enfocada a los morteros de la pintura aprovechando un faltante matérico. Se llega a distinguir el espesor, la textura y los minerales del revoco.



Fig. 3. Macrofotografía de un faltante

#### 5. FOTOGRAFÍA DE LUZ RASANTE

Se han tomado fotografías de luz rasante de todas las escenas siendo una técnica muy simple y muy efectiva a la hora de darnos información sobre la ejecución de la obra y sobre las alteraciones del soporte. Se posicionó un foco a unos 15 grados del muro permitiendo resaltar los abolsamientos, las deformaciones, grietas y detalles técnicos [5]. Gracias a ello se han podido observar las jornadas de trabajo realizadas por el pintor y determinar que se ejecutó la obra de derecha a izquierda [6]. De gran importancia para el diagnóstico del estado de conservación, se han podido observar los numerosos abolsamientos y deformaciones de la capa pictórica como es el caso en la figura 4.



Fig. 4. Fotografía de luz rasante de la escena 13 del Ciclo de la Pasión de Cristo

## 5. FOTOGRAFÍA DE FLUORESCENCIA VISIBLE INDUCIDA CON RADIACIONES UV

Para finalizar este estudio se ha empleado la técnica de la fotografía de fluorescencia visible inducida con radiaciones ultravioletas, método basado en radiaciones de luz no visibles emitidas mediante una lámpara de Wood con una emisión de unos 365nm[7].

Su mayor utilidad en este caso fue la ubicación de consolidaciones y fijaciones del soporte y de la capa pictórica ejecutadas en una restauración anterior con resinas sintéticas [8] como lo observamos en la figura 6. Además, gracias al cambio de fluorescencias entre materiales de distintas épocas, se ha podido comprobar la ausencia de repintes [9,10].

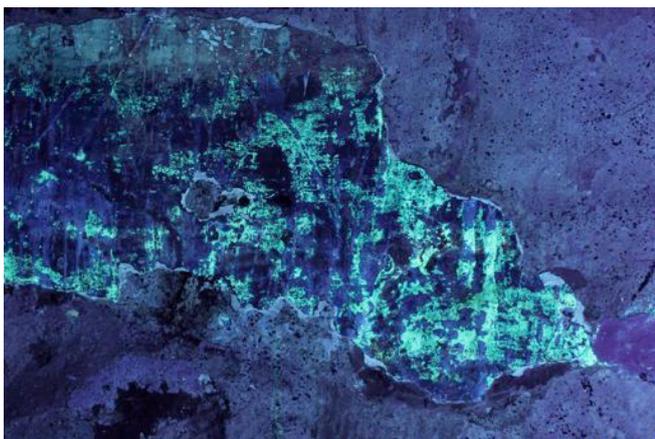


Fig. 5. Ubicación del fijativo sintético usado en una intervención anterior

## 6. CONCLUSIONES

Para un estudio previo a la intervención accesible y completo, es fundamental un registro fotográfico exhaustivo. Además, la combinación de los resultados obtenidos favorece el análisis posterior al trabajo de campo. Por ende el uso de estas diferentes técnicas no destructivas permiten la obtención de datos valiosos que suelen ser complementarios.

Aplicado a este caso práctico este primer paso en la conservación de la obra permitió la realización del estudio histórico y técnico, la valoración de su estado de conservación y la redacción del proyecto de restauración.

Gracias a este análisis se pudo corroborar y completar estudios bibliográficos anteriores determinando la técnica de ejecución como un *mezzo fresco* con jornadas amplias, fondos compuestos por grandes aplanados de pigmentos englobados en la cal y numerosos retoques en seco dando volúmenes y detalle a las figuras.

## 6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece al equipo de trabajo y a los tutores del proyecto Mercedes Sánchez Pons, José Antonio Madrid García y José Luis Regidor Ros.

## REFERENCIAS

- [1] J.M. Santos Madrid, El color en la reproducción fotográfica en proyectos de conservación, *pH: Boletín del Instituto Andaluz del Patrimonio Histórico*, nº86, 2014, ISSN 1136-1867.
- [2] A.P. Suárez-Ferrín, "La Pasión y el Juicio Final en los murales de Santa María de Mañón", *Anuario Brigantino*, nº23, 2000.
- [3] A. Blaya Balaguer, "Los SIG aplicados al análisis de los daños en el conjunto de Santa María de Mañón (A Coruña)", Trabajo fin de grado, Universitat Politècnica de València, 2016. <https://riUNET.upv.es:443/handle/10251/73979>
- [4] M<sup>a</sup>. L. Gómez, *La restauración: Examen científico aplicado a la conservación de obras de arte*, Cuadernos Arte Cátedra, 2008.
- [5] C. Román Sánchez, "Estudio de los agentes de deterioro que afectan a la conservación de la pintura mural: una metodología para la evaluación de su estado de conservación", Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 2005.
- [6] C. Lemoine, "El estudio histórico-técnico de las pinturas de Santa María de Mañón (A Coruña)", Trabajo fin de grado, Universitat Politècnica de València, 2016. <http://hdl.handle.net/10251/73975>.
- [7] C. Giovanni y R. Roani, *Diccionario de restauración y diagnóstico*, Nerea, 2008.
- [8] N. Nadal Sastre, "Estado de conservación de las pinturas murales de Santa María de Mañón (A Coruña)", Trabajo fin de grado, Universitat Politècnica de València, 2016.
- [9] F. Espinosa Ipinza y V.Rivas, "Fluorescencia visible inducida por radiación UV: Sus usos en conservación y diagnóstico de colecciones. Una revisión crítica", *Revista Conserva*, nº16, pp.27-38, 2011.
- [10] A. Cosentino, M. Gil, M. Ribeiro, R. Di Mauro, "Technical photography for mural paintings: the newly discovered frescoes in Aci Sant'Antonio (Sicily, Italy)", *Conservar Património*, nº20, 2014. [www.redalyc.org/articulo.oa?id=513651365003](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=513651365003). ISSN 2182-9942.



**Clotilde Lemoine** es graduada en Historia del Arte y Arqueología desde 2010 por Paris 1 Panthéon-Sorbonne. En 2016 obtuvo el grado de Conservación y Restauración de Bienes Culturales por la Universitat Politècnica de València. Es actualmente becaria de conservación y restauración de bienes muebles en la Deputación da Coruña y cursa el máster en Diagnóstico del Estado de

Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

# La espectroscopía Raman aplicada al análisis de alteraciones en fábricas pétreas

Luis Javier Sánchez-Aparicio

**Resumen**—Ya desde sus primeras aplicaciones en patrimonio, la espectroscopía Raman se ha emplazado como uno de los métodos más empleados en el diagnóstico de elementos patrimoniales dada su versatilidad, no-intrusividad y capacidad de analizar materiales in-situ. Bajo el amparo de estas ventajas, dicha técnica ha sido aplicada con éxito en la identificación de gemas, pigmentos orgánicos e inorgánicos, minerales o incluso productos de neoformación procedentes de la alteración de las manifestaciones artísticas. Es, dentro de este último apartado, donde la presente publicación tratará de dar una visión general de la aplicabilidad de esta técnica espectroscopía en el diagnóstico de las fábricas pétreas que constituyen gran parte de nuestro patrimonio arquitectónico. Permitiendo evaluar la composición de las alteraciones presentes y con ello deducir el origen de estas.

**Palabras Claves**— Análisis composicional, Alteración, Diagnóstico, Espectroscopía Raman, Fábrica pétreas

## 1. INTRODUCCIÓN

Dentro de la gran diversidad de materiales constructivos que componen nuestro patrimonio arquitectónico, desde la madera hasta el adobe, la piedra ha sido el material más utilizado. Popularidad que ha estado ligada a la creencia de su perdurabilidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, la presencia de contaminantes atmosféricos o de sales solubles, entre otros, puede provocar la degradación del mismo, promoviendo la desaparición de los detalles ornamentales o incluso, la reducción de las secciones resistentes de los elementos estructurales. Es por ello, que resulta indispensable disponer de técnicas robustas, y en la medida de lo posible mínimamente invasivas, capaces de caracterizar composicionalmente los productos de neoformación, a fin de conocer el origen de estas. Es, dentro de este campo, el de la caracterización composicional, donde la espectroscopía Raman ha suscitado un gran interés [1-9], motivado en gran parte por su alta resolución espacial (la cual varía desde 1 hasta 10  $\mu\text{m}$ ), capacidad de evaluar compuestos moleculares tanto orgánicos como inorgánicos, su no-destructividad, su habilidad de efectuar análisis in-situ o incluso su extrema versatilidad (pudiéndose aplicar al estudio de gemas, pigmentos orgánicos e inorgánicos o productos de alteración entre otros) [1]. Todo ello, sin requerir de una preparación específica de la muestra [1].

## 2. ESPECTROSCOPÍA RAMAN

Se entiende como espectroscopía al estudio de la interacción, bien sea esta por absorción, emisión o fluorescencia, de la radiación electromagnética con la materia. Hecho que da lugar a tres grandes grupos de espectroscopía: (i) la espectroscopía atómica, donde se emplean radiaciones de alta energía que provocan el cambio de nivel de los electrones que componen la materia y; (ii) la espectroscopía

molecular electrónica, la cual estudia la excitación de electrones a partir de la radiación ultravioleta-visible y; (iii) la espectroscopía molecular vibracional, técnica que evalúa la excitación vibracional de las moléculas al incidir sobre ellas luz infrarroja, pudiendo ser esta espectroscopía de IR o espectroscopía Raman.

### 2.1. Descripción del efecto Raman

Cuando un haz de luz monocromática incide sobre el material a analizar, los fotones incidentes interactúan con las moléculas provocando, no solo, una dispersión de la luz radiante sino también, una excitación vibracional de las moléculas. La mayor parte de esta luz dispersada, tiene la misma frecuencia que la luz incidente (dispersión Rayleigh o elástica) mientras que otra parte de esta posee una frecuencia diferente [1]. Esta diferencia de frecuencia, se corresponde exactamente con la diferencia de energía entre los estados fundamentales y excitados de las moléculas, hecho que permite caracterizar composicionalmente los materiales [1].

Para provocar este estado virtual, es necesario aplicar un haz láser sobre la muestra, pudiendo ser este conseguido a partir de diferentes fuentes de excitación [2]: (i) mezclas gaseosas como He-Ne, Ar, Kr o Ar-K y; (ii) a partir de diodos láser como el Nd:YAG o diodos con emisión en el infrarrojo cercano (GaAs o GaAlAs) (Tabla 1). La elección de la fuente de luz usada, puede influir en la sensibilidad de la técnica a la hora de detectar los compuestos, recomendándose el uso de láseres de espectro rojo en casos donde se evalúen compuestos orgánicos (véase por ejemplo los pigmentos orgánicos empleados en el arte rupestre) y el uso de láseres que operan en el espectro verde para la determinación de compuestos inorgánicos (rocas y morteros) (Tabla 1).

TABLA 1  
PRINCIPALES FUENTES DE EXCITACIÓN LÁSER USADAS EN ESPECTROSCOPIA RAMAN. EN NEGRITA LAS LONGITUDES DE ONDA MÁS EMPLEADAS.

Fuente	Longitud de onda (nm)
Ar <sup>+</sup>	413.1, 457.9, <b>488</b> , 514.5
Nd:YAG	<b>785</b> , <b>1064</b>
Doble Nd:YAG	473.1, <b>532</b>
He-Ne	<b>632.8</b>
Kr <sup>+</sup>	647.1
- ...	

## 2.2. Microscopia Raman

Una variante de gran interés dentro de la espectroscopia Raman es la microscopia Raman. El término micro, hace referencia al paso del haz láser a través de un microscopio confocal (generalmente de 50 o 100 aumentos) siendo posible analizar superficies de pequeña envergadura (en torno a los 3-6 micrones de diámetro). Esta variante, muestra gran interés en el análisis de áreas caracterizadas por una heterogeneidad en su superficie, pudiendo ser estas típicas de la mampostería [2, 4, 5].

## 2.3. Equipos portables

Quizás, una de las características más atractivas de la espectroscopia Raman, dentro del campo del patrimonio, reside en la capacidad de efectuar medidas *in-situ* a través del empleo de equipos portátiles [1, 2]. La portabilidad de esta técnica, permite su combinación efectiva con otras técnicas de gran calado como la fluorescencia inducida por láser (LIF) o la espectroscopia de plasma inducido por láser (LIBS) [2]. Hibridación, donde es aprovechado el propio emisor láser y el detector CCD, requiriendo únicamente del uso de filtros capaces de regular la potencia del láser (potencia que ha de ser menor en la espectroscopia Raman a fin de evitar posibles enmascaramientos por fluorescencia del material) [6]. En contraposición a esas claras ventajas, ha de señalarse, en términos generales, la menor sensibilidad y mayor ruido de estos equipos en comparación con equipos de laboratorio.

## 3. LA ESPECTROSCOPIA RAMAN EN EL ANÁLISIS DEL DETERIORO DE FÁBRICAS PÉTREAS

De entre la gran variedad de agentes capaces de promover el deterioro de las fábricas pétreas que constituyen nuestros monumentos, tres son los más abundantes: (i) las costras negras resultado del tráfico rodado y los ataques ácidos de la atmosfera; (ii) las sales solubles, capaces de provocar fenómenos de disgregación debido a su alta variabilidad volumétrica entre los estados deshidratados e hidratados y; (iii) la colonización biológica, capaz de deteriorar a la fábrica pétreas a través de ataques químicos resultado de su actividad. Conjunto de agentes, para los cuales el análisis composicional se sitúa como un paso ineludible en la evaluación del origen de estos.

### 3.1. Caracterización de costras negras

Las modificaciones químicas experimentadas por el medio ambiente en las últimas décadas, debidas esencialmente a

la actividad industrial y el tráfico, ha promovido una aceleración exponencial del deterioro de las obras erigidas con fábricas pétreas. Modificaciones, que promueven la presencia de ataques ácidos y que derivan, generalmente, en la aparición de costras con matrices de yeso [5]. Bajo la necesidad de conocer su composición como paso previo para evaluar el origen, autores como Calparsoro *et al.* [4] proponen el uso combinado de la microscopia de barrido con sonda dispersiva (SEM-EDS) y la microscopia Raman para la caracterización, morfológica, elemental y composicional de costras negras formadas en dos construcciones de 1920 erigidas en fábrica pétreas [4]. Durante dichas campaña, fue empleada una microscopia Raman (efectuado con diodo láser de 785 nm) que permitió corroborar la presencia de una matriz de yeso con partículas de hematita, y deducir el posible origen de estas: la excesiva contaminación atmosférica de la zona [4].

Más allá de las costras negras comunes, constituidas por una matriz de yeso, autores como Macholdt *et al.* [5] en sus estudios sobre el origen de las costras negras de la catedral de Freiburger Münster, con presencia de costras negras ricas en manganeso, corroboran la flexibilidad y robustez de la espectroscopia Raman. Gracias a los espectros Raman (efectuados con un sistema micro-Raman con haz laser de 785 nm y un objetivo 50x), fue posible detectar la presencia de hollín (picos intensos en 1314 y 1586  $\text{cm}^{-1}$ ) y de birnesita (oxihidróxido de manganeso). Datos que, junto a los aportados por otras técnicas (XRF, ICP o microscopia) permitieron ligar el origen de estas costras al intenso tráfico urbano de la zona [5].

### 3.2. Evaluación de sales solubles

En lo que respecta a las sales solubles, es posible encontrarse un gran número de autores que consideran la espectroscopia Raman como un ensayo fundamental para el análisis del origen de estas. Gázquez *et al.* [1], en sus estudios sobre los mecanismos de deterioro del trasaltar de la Catedral de Burgos, emplea la espectroscopia Raman para la identificación de las diferentes sales solubles que estaban promoviendo la disgregación del material: (i) nitratos de potasio; (ii) epsomita; (iii) anhídrita y; (iv) sulfatos de calcio dihidratados. Prieto-Taboada *et al.* [7], a partir de espectroscopia Raman *in-situ* con láser de 785 nm, evalúa el origen y composición de las sales solubles presentes en la fábrica pétreas de una de las edificaciones de la ciudad de Pompeya, observándose principalmente sulfatos de calcio dihidratados, thenardita, epsomita y nitratos de potasio provenientes de la absorción, por capilaridad, del agua de lluvia que suele acumularse como consecuencia de un mal diseño en el sistema de evacuación de aguas [7]. Morillas *et al.* [8], en sus estudios en el fuerte de La Galea, emplea la espectroscopia Raman (sistema portable con láser de 785 nm) para la caracterización de las costras blancas presentes en las fábricas pétreas del monumento, principalmente compuestas por thenardita, sulfato de calcio dihidratado y epsomita. Análisis composicional que permite ligar el deterioro de la fábrica al ambiente marino de esta.

Más allá de la simple aplicación de la espectroscopia Raman *in-situ* sobre las capas que conforman las costras, bien sea esta resultado de la contaminación o de las sales

solubles, autores como Lednev *et al.* [6] proponen el uso de láseres de potencia regulable para la realización simultánea de espectroscopía Raman y LIBS. Para tal fin, recurren al uso de un sistema de emisión láser (diodo de Nd:YAG) de potencia regulable [6]. Diodo, que en primera instancia emite un haz de potencia inferior al umbral de daño para permitir la identificación Raman, posteriormente dicho láser aumenta su potencia provocando un fenómeno de ablación sobre la costra y permitiendo, no solo, la realización de espectroscopía LIBS sino también de espectroscopía Raman en profundidad resultado del material removido por la ablación (Fig. 1).

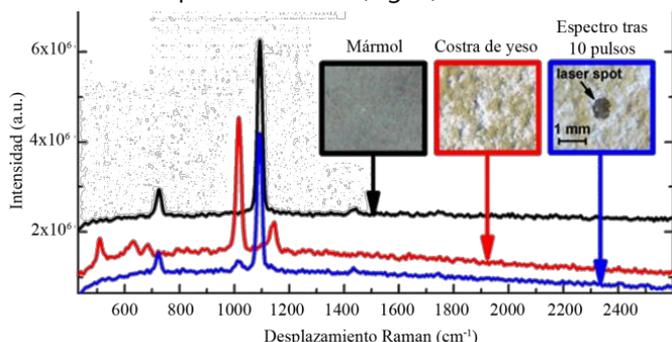


Fig. 1. Identificación de un sustrato de Mármol blanco cubierto por una costra blanca de yeso a partir de la hibridación Raman-LIBS. Adaptada de Lednev *et al.* [6].

### 3.3. Análisis de daños con origen biológico

La colonización biológica debe considerarse como otro factor común de la degradación de fábricas pétreas. La acción de estos organismos puede, entre otros factores, derivar en la generación de productos de neoformación ricos en nitrato sódico (ver sección 3.2) o incluso biofilms sobre el sustrato. En lo que respecta al último de estos, autores como Morillas *et al.* [9] emplean la espectroscopía Raman, de forma más específica la micro-Raman con haz láser de 512 nm, para la caracterización de los biofilms presentes en la mampostería del fuerte de La Galea. Los resultados de los espectros Raman, revelaron el origen de la pátina rojiza que recubre el material pétreo. Patina formada por colorante beta-caroteno y astaxantina, compuestos propios de la actividad de las algas *Trentepohlia* y de la presencia de cianobacterias [9].

## 4. CONCLUSIONES

Ya desde sus inicios en el campo del diagnóstico del patrimonio histórico, la espectroscopía Raman se ha convertido en un método de gran potencial. Importancia que deriva de la robustez, permitiendo el análisis composicional de gran variedad de materiales de neoformación con origen orgánico e inorgánico, y la flexibilidad, a través del uso de equipos portátiles o el uso de la técnica micro-Raman. Los estudios experimentales evaluados en la presente publicación ponen de manifiesto dichas potencialidad, sin olvidar tampoco su facilidad a la hora de integrarse junto a otras técnicas de diagnóstico, ofreciendo así un amplio abanico de datos para la correcta caracterización de diferentes alteraciones comúnmente presentes en las fábricas pétreas de nuestros monumentos.

## REFERENCIAS

- [1] F. Gázquez, F. Rull, A. Sanz-Arranz, J. Medina, J.-M. Calaforra, C. De las Heras, and J.A. Lasheras, "In situ Raman characterization of minerals and degradation processes in a variety of cultural and geological heritage sites," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 172, pp. 48-57, 2017.
- [2] F. Casadio, C. Daher, and L. Bellot-Gurlet, "Raman spectroscopy of cultural heritage materials: overview of applications and new frontiers in instrumentation, sampling modalities, and data processing," *Topics in Current Chemistry*, vol. 374, p. 62, 2016.
- [3] D. Bersani, C. Conti, P. Matousek, F. Pozzi, and P. Vandenabeele, "Methodological evolutions of Raman spectroscopy in art and archaeology," *Analytical Methods*, vol. 8, pp. 8395-8409, 2016.
- [4] E. Calparsoro, M. Maguregui, A. Giakoumaki, H. Morillas, and J. M. Madariaga, "Evaluation of black crust formation and soiling process on historical buildings from the Bilbao metropolitan area (north of Spain) using SEM-EDS and Raman microscopy," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 24, pp. 9468-9480, 2017.
- [5] D. S. Macholdt, S. Herrmann, K. P. Jochum, A. D. Kilcoyne, T. Laubscher, J. H. Pfisterer, C. Pöhlker, B. Schwager, B. Weber, and M. Weigand, "Black manganese-rich crusts on a Gothic cathedral," *Atmospheric Environment*, vol. 171, pp. 205-220, 2017.
- [6] V. N. Lednev, S. M. Pershin, P. A. Sdvizhenskii, M. Y. Grishin, A. N. Fedorov, V. V. Bukin, V. B. Oshurko, and A. N. Shchegolikhin, "Combining Raman and laser induced breakdown spectroscopy by double pulse lasing," *Analytical and bioanalytical chemistry*, pp. 1-10, 2018.
- [7] N. Prieto-Taboada, S. F.-O. de Vallejuelo, M. Veneranda, I. Marcaida, H. Morillas, M. Maguregui, K. Castro, E. De Carolis, M. Osanna, and J. M. Madariaga, "Study of the soluble salts formation in a recently restored house of Pompeii by in-situ Raman spectroscopy," *Scientific reports*, vol. 8, p. 1613, 2018.
- [8] H. Morillas, J. García-Galan, M. Maguregui, C. García-Florentino, I. Marcaida, J. A. Carrero, and J. M. Madariaga, "In-situ multianalytical methodology to evaluate the conservation state of the entrance arch of La Galea Fortress (Getxo, north of Spain)," *Microchemical Journal*, vol. 128, pp. 288-296, 2016.
- [9] H. Morillas, M. Maguregui, I. Marcaida, J. Trebolazabala, I. Salcedo, and J. M. Madariaga, "Characterization of the main colonizer and biogenic pigments present in the red biofilm from La Galea Fortress sandstone by means of microscopic observations and Raman imaging," *Microchemical Journal*, vol. 121, pp. 48-55, 2015.



**Luis Javier Sánchez Aparicio:** Arquitecto Técnico desde 2011 e Ingeniero de la Edificación desde 2014. Actualmente está cursando el "Máster Universitario de Técnicas del Patrimonio Histórico" en la Universidad Pablo de Olavide. Su actividad tanto profesional como investigadora ha estado siempre ligada a la diagnosis y detección de daños en construcciones históricas.

# Efectos del ejercicio físico sobre el tipo de parto en mujeres embarazadas

Pablo Muñoz-de Hoyos

**Resumen**— El objetivo del presente estudio fue examinar los efectos del ejercicio físico sobre el tipo de parto en mujeres embarazadas. Además, analizar si los estudios llevados a cabo seguían las recomendaciones de ejercicio físico establecidas para mujeres embarazadas. Para ello, se llevó a cabo una revisión narrativa usando la base de datos PubMed, en la que se identificaron 14 estudios aleatorizados tras pasar criterios de inclusión y exclusión, abordando el efecto de una intervención con ejercicio sobre el tipo de parto. De los estudios incluidos en la revisión, 8 utilizan programas de ejercicio físico supervisados y 6 utilizan programas no supervisados. Tres de los seleccionados obtuvieron un menor porcentaje de partos por cesárea en el grupo experimental, siendo los resultados significativos ( $p \leq 0,05$ ), de los cuales 2 fueron programas supervisados y 1 no supervisado. De los 11 estudios que no obtuvieron resultados significativos, 6 mostraron un porcentaje menor de parto por cesárea y/o mayor de parto natural en el grupo experimental, de los cuales 4 eran programas supervisados. En general hubo un 22,1% de partos por cesárea en los grupos experimentales y un 24,4% en los grupos controles. Solo en 3 estudios se cumplían las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología. En conclusión, parece que hay una tendencia que afecta de forma positiva a reducir el número de partos por cesárea en los grupos experimentales. Por otro lado, debido a que solo tres estudios cumplían las recomendaciones dadas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, se recomienda realizar estudios futuros que apliquen programas de ejercicio físico que cumplan con estas recomendaciones.

**Palabras Claves**— Actividad física, Cesárea, Embarazo, Yoga, Parto vaginal.



## 1. INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo se pueden sufrir una serie de problemas que afectan al estado de salud tanto de la mujer como del propio feto. Entre estos podemos encontrar la diabetes mellitus, el parto por cesárea, la preeclampsia, la anemia, entre otros [28].

Centrándonos en el parto por cesárea, este presenta algunos riesgos que se deben conocer, como el aumento de anomalías en la inserción de la placenta, mayor probabilidad de embolia del líquido amniótico y mayor probabilidad de morbimortalidad general. Además, hay estudios que han demostrado que el aumento en las tasas de parto por cesárea se correlaciona con un aumento en el índice de masa corporal "[26], [29]", por lo que surge la cuestión de si el ejercicio es importante para evitar este tipo de partos.

Un estudio reciente [18] pone de manifiesto que el aumento del peso gestacional ocurre en todas las categorías de peso: el 19,5% de las mujeres con infrapeso sufren una ganancia de 18 kg, el 38,4% con normopeso una de 16 kg, el 63% con sobrepeso obtienen una de 11,5 kg y el 46,3% de las mujeres con obesidad una ganancia de 9 kg. No obstante, bien es sabido que uno de los beneficios más importantes del ejercicio físico en embarazadas es la prevención de una excesiva ganancia de peso gestacional. Además, también se asocia significativamente con una disminución del riesgo de problemas como la macrosomía, la diabetes gestacional, la preeclampsia, el parto por cesárea, el dolor lumbar y la incontinencia urinaria [8].

Es por ello que se han realizado numerosas revisiones

para establecer recomendaciones de ejercicio físico y prácticamente todas coinciden en todos los parámetros. Basándonos en las últimas guías del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología [1], aquellas mujeres embarazadas que no tengan contraindicaciones deben realizar ejercicio físico de capacidad aeróbica o fuerza al menos de 20 a 30 minutos casi todos los días de la semana (3-5 días) a una intensidad moderada-vigorosa (puntuación de RPE de 13-14 en la escala de Borg). Entre las actividades más recomendadas se encuentran: nadar, caminar, actividades aeróbicas o danzas de bajo impacto, bicicleta estática, yoga, pilates y ejercicios de fuerza con gomas o mancuernas.

En un meta-análisis previo sobre los efectos del ejercicio físico durante el embarazo en el tipo de parto no se llegó [19] no se llegó a una conclusión clara, ya que finalizaban diciendo que el ejercicio físico parecía aumentar modestamente el porcentaje de partos naturales. Además, tenía varias limitaciones como: diferencias entre las metodologías de los estudios, falta de información de registros, entre otras.

Por lo tanto, la evidencia acerca del efecto del ejercicio físico sobre el tipo de parto sigue siendo insuficiente y necesita actualizarse. En consecuencia, el objetivo de esta revisión fue examinar los efectos del ejercicio físico sobre el tipo de parto en mujeres embarazadas, así como analizar si los estudios llevados a cabo seguían las recomendaciones de ejercicio físico establecidas para mujeres embarazadas.

## 2. METODOLOGÍA

Los estudios fueron identificados en la base de datos PubMed. La estrategia de búsqueda aplicada fue la siguiente: pregnancy AND (exercise OR "exercise intervention" OR "physical activity intervention" OR "antenatal exercise" OR "aerobic exercise" OR yoga OR pilates OR "exercise program" OR "walking program" OR "physical activity program"). Los estudios incluidos fueron publicados desde enero de 2014 hasta mayo de 2018, ya que en la última revisión publicada en esta temática analiza artículos publicados hasta diciembre de 2013.

Se seleccionaron artículos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: (1) población: mujeres embarazadas de cualquier edad e índice de masa corporal; (2) tipo de estudio: estudios controlados randomizados en el que el grupo control no realiza ejercicio físico; (3) tipo de intervención: programas de ejercicio supervisados o no supervisados; (4) variable analizada: tipo de parto (parto natural, parto vaginal instrumental o parto por cesárea); (5) idioma: artículos escritos en español o en inglés; y (6) accesibilidad: acceso a texto completo.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: (1) tipo de estudio: revisiones, estudios controlados no randomizados; (2) artículos publicados antes de enero de 2014.

## 3. RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda utilizada se identificaron 5971 estudios. De estos, fueron excluidos 4164 por no haber sido publicados a partir de enero de 2014, dejando 1807 artículos. El diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de artículos para la revisión se ilustra en la figura 1. Finalmente, quedaron 14 artículos para la revisión narrativa.

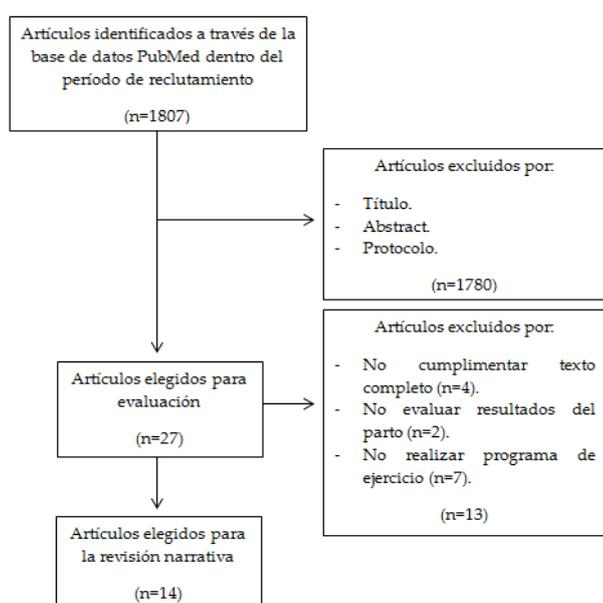


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos para la revisión.

### 3.1. Características De Los Estudios Incluidos

Los 14 artículos seleccionados para la revisión son randomizados, publicados en inglés e incluyen un total de

1577 participantes (1352 en el grupo experimental y 1225 en el grupo control). Todos evalúan los efectos del ejercicio físico sobre el tipo de parto en mujeres embarazadas.

De todos los artículos, ocho utilizan programas de ejercicio físico supervisados "[2], [3], [4], [10], [12], [21], [24], [27]" y seis utilizan programas no supervisados "[11], [13], [16], [20], [22], [23]". Tres de los 14 artículos seleccionados obtuvieron resultados significativos siendo dos de ellos programas supervisados "[12], [21]" y uno no supervisado [20]. De los 11 estudios que no obtuvieron resultados significativos, seis mostraron un porcentaje menor de parto por cesárea y/o mayor de parto natural en el grupo experimental, de los cuales cuatro eran programas supervisados "[3], [2], [27], [24]" y dos no supervisados "[13], [23]"; cuatro un porcentaje mayor de parto por cesárea y menor de parto natural en el grupo experimental "[4], [10], [16], [22]"; y uno un porcentaje similar [11].

### 3.2. Programas De Ejercicio Supervisados

Respecto a los programas de ejercicio físico supervisados, la edad de las mujeres varió entre 23-37 años, y el índice de masa corporal pre-intervención varió entre diferentes estudios: un estudio se centró en mujeres con obesidad [27], dos en mujeres con obesidad y sobrepeso "[10], [24]", dos en mujeres con sobrepeso y normopeso "[12], [21]", y tres en mujeres con normopeso "[2], [3], [4]".

Por un lado, uno de los programas supervisados se llevó a cabo durante todo el embarazo [24], cuatro desde el segundo trimestre hasta el final del embarazo "[2], [3], [4], [10]" y tres durante el tercer trimestre "[12], [21], [27]". Dos de los cuatro programas que se llevaron a cabo desde el segundo trimestre hasta el tercero obtuvieron un menor porcentaje de partos por cesárea en el grupo experimental "[2], [3]". Además, los tres estudios que se realizaron durante el tercer trimestre obtuvieron también un menor porcentaje de parto por cesárea, teniendo dos de ellos diferencias significativas entre grupos "[12], [21]".

De los ocho artículos con programas supervisados, en siete la frecuencia de la sesión fue de tres días por semana "[2], [3], [4], [10], [12], [24], [27]" y uno fue de dos días [21]. La duración de las sesiones varió entre 30-60 minutos, aunque seis realizaban como mínimo 50 minutos por sesión "[2], [3], [4], [10], [12], [27]". En cuanto al tipo de ejercicio, seis incluyeron ejercicio multicomponente "[2], [3], [4], [10], [21], [27]" uno incluyó yoga [12] y otro incluyó ejercicio aeróbico [24]. Los niveles de intensidad fueron categorizados en baja-moderada en tres estudios "[2], [3], [4]", en moderada en dos "[10], [24]", moderada-vigorosa en uno [27] y en dos estudios no fue especificada "[12], [21]". Estas categorías fueron establecidas en cuatro artículos en base a una combinación de la escala de Borg de esfuerzo percibido con un rango entre 10-16 y la frecuencia cardíaca máxima con un rango entre 55-85% "[2], [3], [4], [24]", uno en base a la escala de Borg de esfuerzo percibido con un rango entre 13-14 [27], uno en base a

una combinación de un consumo máximo de oxígeno de 80% y la escala de Borg de esfuerzo percibido con un rango entre 12-15 [10], y en dos no fue especificado “[12], [21]”.

### 3.3. Programas De Ejercicio No Supervisados

Respecto a los programas de ejercicio físico no supervisados, la edad de las mujeres varió entre 18-40 años, y el IMC pre-intervención varió entre diferentes estudios: un estudio se centró en mujeres con obesidad [20], tres en mujeres con obesidad o sobrepeso “[13], [16], [22]” y dos en mujeres con normopeso “[11], [23]”.

Por otro lado, ninguno de los programas no supervisados se llevó a cabo desde el inicio del embarazo. Tres se realizaron desde el segundo trimestre hasta el final del embarazo “[13], [20], [22]”, dos durante el tercer trimestre “[11], [23]” y uno no especifica el inicio y el final de la intervención [16]. Dos de los tres programas que se llevaron a cabo desde el segundo trimestre hasta el tercero obtuvieron un menor porcentaje de partos por cesárea en el grupo experimental, teniendo uno de ellos resultados significativos [20]. De los dos estudios que se realizaron durante el tercer trimestre, uno obtuvo un menor porcentaje de parto por cesárea, aunque no fue significativo [23].

TABLA 1  
PORCENTAJE DE PARTOS POR CESÁREA EN GRUPO EXPERIMENTAL Y CONTROL DE CADA ESTUDIO

Estudio	Cumple Recomendaciones ACOG	Grupo experimental		Grupo control	
		n	Número de partos por cesárea	n	Número de partos por cesárea
Barakat y col. (2014)	No	107	18	93	26
Barakat y col. (2016)	No	383	83	382	73
Barakat y col. (2017)	No	33	5	32	3
Daly y col. (2017)	No	44	8	43	9
Garnaes y col. (2017)	No	38	9	36	6
Ghodsí y col. (2014)	No	40	5	40	5
Jahdí y col. (2016)	No	30	4	30	15
Kong y col. (2014)	No	18	5	19	9
Nobles y col. (2015)	No	124	48	127	44
Renault y col. (2014)	No	125	27	134	32
Rodríguez y col. (2017)	No	50	5	55	23
Seneviratne y col. (2015)	Sí	27	18	29	13
Taniguchi y col. (2016)	Sí	54	3	53	4
Wang y col. (2017)	Sí	150	33	150	37
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1223</b>	<b>271</b>	<b>1223</b>	<b>299</b>
<b>Porcentaje de partos por cesárea</b>			<b>22,1%</b>		<b>24,4%</b>

De los seis estudios con programas no supervisados, en uno la frecuencia de la sesión fue de tres días por semana [11] y en el resto fue de más de tres días, con un rango entre dos y siete días “[13], [16], [20], [22], [23]”. La dura-

ción de las sesiones varió entre 15-60 minutos, y tres realizaban como mínimo 30 minutos por sesión “[13], [16], [23]”. En cuanto al tipo de ejercicio, solo incluyeron ejercicios aeróbicos. Los niveles de intensidad de las intervenciones fueron categorizados en baja-moderada en un estudio [11], en moderada en cuatro “[13], [16], [22], [23]” y en un estudio no fue especificada [20]. Solo en un estudio se estableció la intensidad en base a la frecuencia cardíaca máxima con un rango de 50-60% [11], en el resto de artículos no fue especificado el método de valoración de la intensidad.

Con respecto a la intervención recibida por el grupo control, en dos estudios recibían consejos sobre actividad física o estilos de vida saludables “[13], [16]”, en tres no realizaban ejercicio físico y recibían atención prenatal habitual “[11], [20], [22]”, y en uno mantenían sus hábitos [23].

Como se puede observar en la tabla 1, en general hubo un 22,1% de partos por cesárea en los grupos experimentales y un 24,4% en los grupos controles. Aunque la diferencia no es muy grande, hay un porcentaje menor de partos por cesárea en el grupo experimental con respecto al grupo control.

### 4. Conclusiones

A pesar de la poca evidencia científica de que el ejercicio físico influya positivamente sobre el tipo de parto, parece que hay una tendencia que afecta de forma positiva a reducir el número de partos por cesárea en los grupos experimentales, por lo que más estudios son necesarios. Debido a que solo tres estudios cumplían las recomendaciones dadas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, se recomienda realizar estudios futuros que apliquen programas de ejercicio físico que cumplan con estas recomendaciones, y controlar variables que puedan influir sobre el tipo de parto como los antecedentes de parto por cesárea.

### AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer a la Dra. Dña. Ana Carbonell Baeza por su gran dedicación y disponibilidad a la hora de revisar el presente trabajo de fin de grado.

### REFERENCIAS

- [1] ACOG committee opinion n° 650, “Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period,” *Obstetricians and Gynecologists*, vol. 126, no. 6, pp. 135-142, 2015.
- [2] R. Barakat, M. Pelaez, Y. Cordero, M. Perales, C. López, J. Coterón and M. Mottola, “Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 214, no. 649, pp. 1-8, May 2016.
- [3] R. Barakat, M. Perales, M. Bacchi, J. Coterón and I. Refoyo, “A Program of Exercise Throughout Pregnancy. Is It Safe to Mother and Newborn?,” *American Journal of Health Promotion*, vol. 29, no. 1, pp. 1-8, 2014.
- [4] R. Barakat, M. Vargas, M. Brik, I. Fernández, J. Gil, J. Coterón and B. Santacruz, “Does Exercise During Pregnancy Affect Pla-

- cental Weight?: A Randomized Clinical Trial," *Evaluation & the Health Professions*, pp. 1-15, 2017.
- [5] C. Barlow, M. LaMonte, S. FitzGerald, J. Kampert, J. Perrin and S. Blair, "Cardiorespiratory fitness is an independent predictor of hypertension incidence among initially normotensive healthy women," *American Journal of Epidemiology*, vol. 163, no. 2, pp. 142-150, 2005.
- [6] J. Ceriani, G. Mariani, A. Pardo, A. Aguirre, C. Pérez, P. Brener and F. Cores, "Cesarean delivery at term in low risk pregnancies: effects on neonatal morbidity," *Archivos Argentinos de Pediatría*, vol. 108, no. 1, pp. 17-23, 2010.
- [7] P. Chen, L. Yang, C. Chou, C. Li, Y. Chang and J. Liaw, "Effects of prenatal yoga on women's stress and immune function across pregnancy: A randomized controlled trial," *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 31, pp. 109-117, 2017.
- [8] D. Di Mascio, E. Magro, G. Saccone, G. Marhefka and V. Berghella, "Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *American Journal of obstetrics and gynecology*, vol. 215, no. 5, pp. 561-571, 2016.
- [9] I. Domenjoz, B. Kayser and M. Boulvain, "Effect of physical activity during pregnancy on mode of delivery," *Obstetrics*, vol. 211, no. 401, pp. 1-11, 2014.
- [10] K. Garnæs, S. Nyrnes, K. Salvesen, O. Salvesen, S. Morkved, and T. Moholdt, "Effect of supervised exercise training during pregnancy on neonatal and maternal outcomes among overweight and obese women. Secondary analyses of the ETIP trial: A randomized controlled trial," *Plos ONE*, vol. 12, no. 3, pp. 1-15, 2017.
- [11] Z. Gohdsi and M. Asltoghiri, "Effects of aerobic exercise training on maternal and neonatal outcome: a randomized controlled trial on pregnant women in Iran," *Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 64, no. 9, pp. 1053-1056, 2014.
- [12] F. Jahdi, F. Sheikhan, H. Haghani, B. Sharifi, A. Ghaseminejad, M. Khodarahmian and N. Rouhana, "Yoga during pregnancy: The effects on labor pain and delivery outcomes (A randomized controlled trial)," *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 27, pp. 1-4, 2017.
- [13] K. Kong, C. Campbell, R. Foster, A. Peterson and L. Lanningham-Foster, "A Pilot Walking Program Promotes Moderate-Intensity Physical Activity during Pregnancy," *American College of Sports Medicine*, vol. 46, no. 3, pp. 462-471, 2014.
- [14] J. Mijatovic, L. Capling, S. Cheng, E. Stamatakis, J. Louie, N. Cheung and V. Flood, "Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Nutrients*, vol. 10, no. 6, pp. 1-19, 2018.
- [15] N. Morken, K. Klungsoyr, P. Magnus and R. Skajaerven, "Pre-pregnant body mass index, gestational weight gain and the risk of operative delivery," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 92, pp. 809-815, 2013.
- [16] C. Nobles, B. Marcus, E. Stanek, B. Braun, B. Whitcomb, C. Solomon and L. Chasan-Taber, "Effect of an Exercise Intervention on Gestational Diabetes Mellitus," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 125, no. 5, pp. 1195-1204, 2015.
- [17] I. Oktaviani, "Pilates workouts can reduce pain in pregnant women," *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 31, pp. 349-351, 2018.
- [18] M. Perales, R. Artal and A. Lucía, "Exercise during pregnancy," *Journal of the American Medical Association*, vol. 317, no. 11, pp. 1113-1114, 2017.
- [19] R. Poyatos, A. García, G. Sanabria, C. Álvarez, M. Sánchez and V. Martínez, "Effects of exercise during pregnancy on mode of delivery: a meta-analysis," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 94, no. 10, pp. 1039-1047, 2015.
- [20] K. Renault, K. Norgaard, L. Nilas, E. Carlsen, D. Cortes, O. Pryds and N. Secher, "The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 210, no. 134, pp. 1-9, 2014.
- [21] L. Rodríguez, C. Ruiz, J. Vázquez, J. Ramírez, C. Villaverde and G. Torres, "Effectiveness of a physical activity programme based on the Pilates method in pregnancy and labour," *Enfermería clínica*, vol. 27, no. 5, pp. 271-277, 2017.
- [22] S. Seneviratne, Y. Jiang, J. Derraik, L. McCowan, G. Parry, J. Biggs, S. Craigie, S. Gusso, G. Peres, R. Rodrigues, A. Ekeroma, W. Cutfield and P. Hofman, "Effects of antenatal exercise in overweight and obese pregnant women on maternal and perinatal outcomes: a randomized controlled trial," *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*, vol. 123, no. 4, pp. 588-597, 2015.
- [23] C. Taniguchi and C. Sato, "Home-based walking during pregnancy affects mood and birth outcomes among sedentary women: A randomized controlled trial," *International Journal of Nursing Practice*, vol. 22, no. 5, pp. 420-426, 2016.
- [24] C. Wang, Y. Wei, X. Zhang, Y. Zhang, Q. Xu, Y. Sun, S. Su, L. Zhang and H. Yang, "A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 216, no. 4, pp. 340-351, 2017.
- [25] Y. Yu, R. Xie, C. Shen and L. Shu, "Effect of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis," *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 31, no. 12, pp. 1632-1637, 2018.
- [26] E. Quinto-Cahuana, "Asociación entre sobrepeso y obesidad pregestacional y parto por cesárea," PhD dissertation, Dept. of Medicine, Lima, 2017.
- [27] N. Daly, M. Farren, A. McKeating, R. O'Kelly, M. Stapleton and M. Turner, "A Medically Supervised Pregnancy Exercise Intervention in Obese Women," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 130, no. 5, pp. 1001-1010, 2017.
- [28] C. Beltrán, *Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio*. Andalucía, Calif.: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2014.
- [29] N. Morken, K. Klungsoyr, P. Magnus and R. Skajaerven, "Pre-pregnant body mass index, gestational weight gain and the risk of operative delivery," *Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 92, pp. 809-815, 2013.



**Pablo Muñoz-de Hoyos** recibió el título de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte en 2018 por la Universidad Cádiz. Actualmente está matriculado en el Máster de Profesorado de ESO y Bachillerato, FP e Idiomas de la Universidad de Cádiz.

# Revisión sobre los efectos del Ejercicio Físico sobre la Calidad de Vida en adultos mayores sanos

José María Parada-Espinosa

**Resumen**— El objetivo de esta revisión fue analizar el efecto de programas de Ejercicio Físico (EF) sobre la Calidad de Vida (CV) en personas mayores sin patologías y establecer recomendaciones sobre los parámetros de prescripción de EF más adecuados para obtener beneficios sobre la CV en esta población. La búsqueda de artículos se llevó a cabo mediante las bases de datos PubMed, Web Of Science y SCIELO, siendo la estrategia de búsqueda utilizada ("elderly" OR "old OR "aged") AND ("Physical activity Therapy" OR "Exercise Therapy" OR "physical activity intervention" OR "exercise program" OR "Exercise Training" OR "exercise intervention") AND ("Quality of life"). La búsqueda generó 1505 resultados, de los cuales, se incluyeron un total de 13 artículos, registrándose en 8 de ellos mejoras significativas sobre la CV.

**Palabras Claves**— Adultos mayores; Actividad Física; Calidad de Vida relacionada con la Salud; Ejercicio.

## 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1], entre 2000 y 2050, la proporción de los habitantes mayores de 60 años, se habrá duplicado. Para la misma fecha, el número de casos en los que no puedan valerse por sí mismos, se habrá multiplicado por 4. Entre otros motivos, la OMS [1] señala que será debido a dificultades de movilidad, fragilidad y otros problemas físicos-mentales.

El aumento de la longevidad, gracias a los avances en medicina, han originado una mayor incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), traduciéndose en un aumento del dinero público destinado a cubrir las necesidades sanitarias y los servicios sociales, en estas edades [2].

Hasta hace unas décadas, la comunidad científica centraba sus investigaciones en reducir las tasas de mortalidad y el riesgo de padecer enfermedades. En la actualidad se prioriza la Calidad de Vida (CV) con la que se viven los años [3]. La OMS [1] señala que el riesgo de padecer ECNT, crece cuando no se cumplen las recomendaciones mundiales de Actividad Física (AF) [4]. La falta de ésta repercute negativamente en la salud, siendo considerados una amenaza para la salud pública [5]

La AF, produce beneficios a nivel cardiovascular, metabólico, cognitivo y musculo-esquelético [6], teniendo una importante labor en la prevención de caídas [7] fracturas y lesiones [6], gracias a las mejoras producidas en la fuerza, la marcha, el equilibrio y el estado anímico. También, la AF, ayudará a evitar posibles cuadros de ansiedad y depresión, muy frecuentes en esta edad [6].

Igualmente, está contrastado que las personas mayores que realizan algún programa de AF correctamente planificado, reducen el número de visitas médicas, disminuyendo así el gasto público.

A pesar de esta evidencia, alrededor del 60% de la población mundial no realiza la AF necesaria para obtener los beneficios sobre la salud, independientemente del nivel económico del país [4], convirtiéndose en un objetivo de obligatorio abordaje la realización de estrategias de intervención basadas en AF, que promuevan la salud y mejoren la CV [8].

## 2. OBJETIVOS

En la presente revisión se plantearon dos objetivos, por un lado, analizar el efecto de programas de EF sobre la CV en personas mayores sanas, y por otro lado, establecer recomendaciones sobre los parámetros de prescripción de EF más adecuados para obtener beneficios sobre la CV en esta población.

## 3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La presente revisión se llevó a cabo utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Web Of Science (WOS) Y SCIELO. El periodo de exploración se estableció desde julio de 2011, hasta el 10 de mayo de 2018. La estrategia de búsqueda utilizada fue: ("elderly" OR "old\* OR "aged") AND ("Physical activity Therapy" OR "Exercise Therapy" OR "physical activity intervention" OR "exercise program" OR "Exercise Training" OR "exercise intervention") AND ("Quality of life").

### 3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para esta revisión fueron:

1. Tipo de estudio: estudios clínicos que analicen los efectos de una intervención basada en ejercicio físico.
2. Variable analizadas: calidad de vida.
3. Población: adultos mayores de 65 años sanos.
4. Idioma de publicación: Inglés y/o español.

### 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

De este modo, se excluyeron todos los artículos científicos que fueran:

1. Publicaciones previas al 2011 (fecha última revisión)
2. Estudios transversales, de revisión bibliográfica o meta-análisis.
3. Estudios en los que los participantes tuvieran patologías y/o estuvieran hospitalizados.

## 4. RESULTADOS

El proceso de selección de los artículos elegidos para la revisión se muestra en la figura 1:

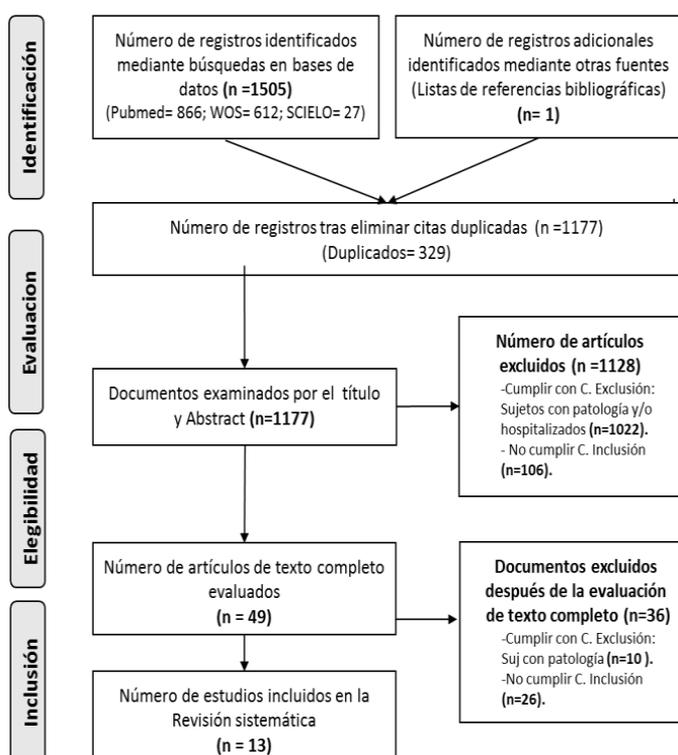


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.  
Fuente: Elaboración propia

La calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó utilizando la escala de PEDro (Physiotherapy Evidence Database) [9], que fue pasada a los 13 artículos de estudio seleccionados (ver Tabla 1).

Esta escala está compuesta por 11 criterios y un rango de puntuación total que va desde 0 hasta 10, según tenga menor o mayor calidad metodológica (excelente= 9-10; Alta calidad= >5; calidad moderada= 4 ó 5; baja calidad= <4).

TABLA 1

### RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD METODOLÓGICA

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Punt
Patil et al. (2016) [10]	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	8
Groessler et al. (2016) [11]	S	S	N	N	N	S	S	N	N	S	S	5
Olsson et al. (2015) [12]	S	S	N	S	S	N	N	S	N	S	S	6
Cichocki et al. (2015) [13]	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	7
El-Khoury et al. (2015) [14]	S	S	N	S	N	S	S	S	N	S	S	7
Iliffe et al. (2015) [15]	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	7
Quehenberger et al. (2014) [16]	S	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Geirsdottir et al. (2012) [17]	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	4
Brovold et al. (2013) [18]	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	7
Kitazawa et al. (2015) [19]	S	S	N	S	N	S	S	S	N	S	N	6
Voukelatos et al. (2015) [20]	S	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	6
Kyrdalen, Moen, Roysland, & Helbostad. (2014) [21]	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	8
Karinkanta et al. (2012) [22]	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	6

## 5. DISCUSIÓN

En la actualidad, existe poca evidencia científica acerca de la eficacia terapéutica que puede tener el EF sobre la CV en esta población. De los 13 artículos que formaron esta revisión, en 8 de ellos, el EF produjo mejoras significativas sobre la CV [11]-[14], [16], [17], [21], [22].

En los dos artículos que se realizó trabajo de fuerza de forma específica [17], [22] se obtuvieron resultados significativos. Esto coincide con Cruz-Jentoft et al., 2011 [23], que observó una detención y disminución de los efectos negativos asociado a la sarcopenia tras un programa basado en la fuerza.

El mismo autor expone que el mecanismo por el que se desarrollan estos efectos sigue un orden lógico, en el que la disminución de la masa muscular, produce una disminución de la fuerza, que a su vez disminuye el rendimiento físico, dificultando así la realización de actividades habituales de la vida diaria.

De este modo, es de suma importancia incorporar el entrenamiento de fuerza en esta población ya que esta producirá un aumento de la fuerza muscular y de la función física, que se traducirá en un mejor manejo en la actividad de la vida diaria, preservando así por más tiempo el estado de independencia y mejorando la CV.

El trabajo de equilibrio, únicamente fue aplicado aisladamente en un estudio [22], obteniendo mejoras significativas en la CV. A pesar de ello, son necesarios más estudios que confirmen el efecto positivo de un protocolo de entrenamiento basado en esta cualidad sobre la CV.

La presencia de entrenamientos combinados (fuerza-equilibrio o combinación del resto de cualidades físicas) se puede ver en 9 estudios, obteniendo resultados significativos en 6 de ellos. De estos, fueron los programas combinados de fuerza-equilibrio los que presentaron una mayor tendencia positiva sobre la CV [17], [22].

Respecto a los estudios basados únicamente en ejercicio aeróbico [19], [20] en ninguno se obtuvieron resultados significativos, identificándose como uno de los posibles motivos la insuficiente frecuencia de entrenamiento o la falta de supervisión [24]. Algunos autores [25] señalan que obtener resultados clínicos exitosos, puede estar determinado por la supervisión, y al aumento del efecto del tratamiento que ésta produce, mejorando así la adherencia al programa y los resultados [24].

Respecto a la frecuencia de entrenamiento, autores como Quehenberger et al., 2014 [16] examinaron los efectos de una intervención de baja frecuencia sobre la CV en adultos mayores. Los participantes se repartieron en un grupo control y en un grupo de intervención, realizando este último EF personalizado en grupos pequeños 1 día a la semana durante 20 semanas. Se obtuvieron mejoras significativas en la CV, sobre las dimensiones dolor y estado subjetivo de salud.

Cichocki et al 2015., [13] realizó también un programa de baja frecuencia durante 20 meses, obteniendo mejoras significativas en la CV, demostrando que la participación adquiere mayor importancia que la intensidad en esta población, coincidiendo así con otros estudios [26]. Sin embargo, otras investigaciones [27], sugieren la necesidad de aumentar la condición física para mejorar la CV, trabajando para ello durante las sesiones, cerca del límite de la capacidad máxima de cada individuo.

Por último, hay que destacar como fortaleza de este artículo, que se tuvo en cuenta la posibilidad de que los sujetos de estudio, obtuvieran puntuaciones altas en el cuestionario utilizado en la evaluación basal o pretest, disminuyendo así la probabilidad de registrar una mejora significativa [28]. De igual manera, el nivel de AF previo se refleja en la CV, pudiéndose producir un efecto techo, lo que dificultaría, una mejora sobre la CV y del rendimiento, en los sujetos más activos y entrenados.

Como principales limitaciones de la presente revisión comentar que de los artículos incluidos, se identificaron 4 estudios [11], [17], [18], [21] en los que la intervención se llevó a cabo sin comparar con un grupo control. Otra limitación que se encontró fue que en la mayoría de los trabajos [10], [11], [14], [15], [18]-[21], la variable dependiente a tratar en esta revisión (CV), se presentó como resultado secundario de los ensayos analizados, no pres-

tándosele la atención necesaria a la hora de su interpretación. Además de esto, se debe tener en cuenta la escasez de artículos científicos encontrados que evaluaran los efectos del EF sobre la CV en adultos mayores de 65 años, sin patologías.

Por último, otro aspecto que no quedó registrado en ningún artículo, fue el control de los hábitos nutricionales ni del uso de medicación durante la intervención de cada artículo. Esto pudo influir sobre el grado en el que el tratamiento tuvo efecto sobre las variables de estudio, en este caso sobre las dimensiones de la CV.

Es por ello que, para futuras publicaciones, se recomienda realizar estudios randomizados controlados supervisados con mayor tamaño muestral y con la realización de una tercera media "retest" que evalúe la evolución y durabilidad de los cambios obtenidos por el programa. Además sería aconsejable establecer diseños metodológicos más detallados que faciliten su reproductibilidad.

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados de la presente revisión muestran que el EF puede provocar efectos positivos sobre la CV o en algunas de sus dimensiones, pero todavía no hay evidencia clara de ello, siendo necesarios estudios futuros que confirmen esta tendencia positiva.

La heterogeneidad de las intervenciones de EF, no permite saber con claridad cuales son los parámetros de prescripción más adecuados para obtener beneficios sobre la CV en personas mayores sanas de 65 años, no siendo posible por tanto, establecer recomendaciones específicas de prescripción sobre la duración del programa, el tipo de ejercicio, la frecuencia, la intensidad o el volumen más adecuados en esta población.

## AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer la oportunidad de publicar esta revisión en la Revista MoleQla a su profesora y tutora de Trabajo de Fin de Máster, Ana Carbonell Baeza, ya que sin su implicación, ánimos y correcta ayuda esto no hubiera sido posible.

## REFERENCIAS

- [1] OMS, "Envejecimiento y ciclo de vida. Organización Mundial de la Salud," 2018. [Online]. Available: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>.
- [2] Departamento de Asuntos Económicos y Europeos, "El envejecimiento de la población y sus efectos en el mercado laboral español," 2016.
- [3] O. Christian Lindmeier Responsable de Comunicación, "OMS | «Envejecer bien», una prioridad mundial," *WHO*, World Health Organization, 2014.
- [4] OMS, "Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras estadísticos," 2018. [Online]. Available: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/physical-activity>. [Accessed: 16-Jun-2018].

- [5] A. Chomistek, J. Manson, M. Stefanick, ... B. L.-J. of the A., and undefined 2013, "Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative," *Elsevier*.
- [6] A. García-Molina, A. Carbonell-Baeza, and M. Delgado-Fernández, "BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN PERSONAS MAYORES HEALTH BENEFITS OF PHYSICAL ACTIVITY IN OLDER PEOPLE," vol. 10, no. 40, pp. 556–576, 2010.
- [7] F. El-Khoury, B. Cassou, A. Latouche, P. Aegerter, M.-A. Charles, and P. Dargent-Molina, "Effectiveness of two year balance training programme on prevention of fall induced injuries in at risk women aged 75-85 living in community: Ossebo randomised controlled trial," *BMJ*, vol. 351, p. h3830, Jul. 2015.
- [8] J. Armando, V. Claros, C. Vélez Álvarez, C. S. Cuellar, M. Lorena, and A. Mora, "ACTIVIDAD FÍSICA: ESTRATEGIA DE PROMOCIÓN DE LA SALUD PHYSICAL ACTIVITY: A HEALTH PROMOTION STRATEGY," vol. 16, no. 161, pp. 202–218, 2011.
- [9] "Escala de PEDro (Physiotherapy Evidence Database)," *Fisioterapia*, Nov-2010. [Online]. Available: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211563810000829>. [Accessed: 25-May-2018].
- [10] R. Patil, S. Karinkanta, K. Tokola, P. Kannus, H. Sievänen, and K. Uusi-Rasi, "1. Effects of Vitamin D and Exercise on the Wellbeing of Older Community-Dwelling Women: A Randomized Controlled Trial," *Gerontology*, vol. 62, no. 4, pp. 401–408, 2016.
- [11] E. J. Groessl *et al.*, "2. Cost-effectiveness of the LIFE Physical Activity Intervention for Older Adults at Increased Risk for Mobility Disability.," *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 71, no. 5, pp. 656–662, May 2016.
- [12] S. J. G. Olsson, M. Borjesson, E. Ekblom-Bak, E. Hemmingsson, M.-L. Hellenius, and L. V Kallings, "333. Effects of the Swedish physical activity on prescription model on health-related quality of life in overweight older adults: a randomised controlled trial," *BMC Public Health*, vol. 15, p. 687, Jul. 2015.
- [13] M. Cichocki *et al.*, "4. Effectiveness of a low-threshold physical activity intervention in residential aged care--results of a randomized controlled trial," *Clin. Interv. Aging*, vol. 10, pp. 885–895, 2015.
- [14] F. El-Khoury, B. Cassou, A. Latouche, P. Aegerter, M.-A. Charles, and P. Dargent-Molina, "5. Effectiveness of two year balance training programme on prevention of fall induced injuries in at risk women aged 75-85 living in community: Ossebo randomised controlled trial," *BMJ*, vol. 351, p. h3830, Jul. 2015.
- [15] S. Iliffe *et al.*, "6. Promoting physical activity in older people in general practice: ProAct65+ cluster randomised controlled trial," *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 65, no. 640, pp. e731–e738, 2015.
- [16] V. Quehenberger, M. Cichocki, and K. Krajic, "7. Sustainable effects of a low-threshold physical activity intervention on health-related quality of life in residential aged care," *Clin. Interv. Aging*, vol. 9, pp. 1853–1864, 2014.
- [17] O. G. Geirsdottir *et al.*, "8. Physical function predicts improvement in quality of life in elderly Icelanders after 12 weeks of resistance exercise.," *J. Nutr. Health Aging*, vol. 16, no. 1, pp. 62–66, Jan. 2012.
- [18] T. Brovold, D. A. Skelton, and A. Bergland, "9. Older adults recently discharged from the hospital: Effect of aerobic interval exercise on Health-related quality of life, physical Fitness, and physical activity," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 61, no. 9, pp. 1580–1585, 2013.
- [19] K. Kitazawa, S. Showa, A. Hiraoka, Y. Fushiki, H. Sakauchi, and M. Mori, "9.10. Effect of a dual-task net-step exercise on cognitive and gait function in older adults," *J. Geriatr. Phys. Ther.*, vol. 38, no. 3, pp. 133–140, 2015.
- [20] A. Voukelatos, D. Merom, C. Sherrington, C. Rissel, R. G. Cumming, and S. R. Lord, "9.11. The impact of a home-based walking programme on falls in older people: the Easy Steps randomised controlled trial," *Age Ageing*, vol. 44, no. 3, pp. 377–383, May 2015.
- [21] I. L. Kyrdalen, K. Moen, A. S. Røysland, and J. L. Helbostad, "9.12. The Otago Exercise Program Performed as Group Training Versus Home Training in Fall-prone Older People: A Randomized Controlled Trial," *Physiother. Res. Int.*, vol. 19, no. 2, pp. 108–116, Jun. 2014.
- [22] S. Karinkanta *et al.*, "9.13. Effects of Exercise on Health-Related Quality of Life and Fear of Falling in Home-Dwelling Older Women," *J. Aging Phys. Act.*, vol. 20, no. 2, pp. 198–214, Apr. 2012.
- [23] A. Cruz-Jentoft, F. Triana, ... M. G.-C.-R. E., and undefined 2011, "La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia," *Elsevier*.
- [24] M. Mikhael, R. Orr, F. Amsen, D. Greene, and M. A. Fiatarone Singh, "Effect of standing posture during whole body vibration training on muscle morphology and function in older adults: A randomised controlled trial," *BMC Geriatr.*, vol. 10, no. 1, p. 74, Dec. 2010.
- [25] E. R.-E.-R. E. de C. Suplementos and undefined 2011, "El ejercicio físico en la prevención la rehabilitación cardiovascular," *Elsevier*.
- [26] T. R. Wojcicki, A. N. Szabo, S. M. White, E. L. Mailey, A. F. Kramer, and E. McAuley, "The perceived importance of physical activity: associations with psychosocial and health-related outcomes.," *J. Phys. Act. Health*, vol. 10, no. 3, pp. 343–349, Mar. 2013.
- [27] N. F. Toraman, A. Erman, and E. Agyar, "Effects of Multicomponent Training on Functional Fitness in Older Adults," *J. Aging Phys. Act.*, vol. 12, no. 4, pp. 538–553, Oct. 2004.
- [28] D. Young, K. Masaki, J. C.-J. of the American, and undefined 1995, "Associations of physical activity with performance-based and self-reported physical functioning in older men: the Honolulu Heart Program," *Wiley Online Libr.*



**José María Parada-Espinosa** finalizó sus estudios de Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad de Cádiz en el año 2017. Un año más tarde finalizó el Máster en Actividad Física y Salud en la misma Universidad. Actualmente está cursando el Máster en Profesorado de Educación Secundaria Obligatoria y Bachillerato, Formación Profesional y Enseñanza de Idiomas también, en la Universidad de Cádiz.

# Efectos de la práctica de gimnasia rítmica sobre la salud: revisión narrativa

Irene Jiménez Mariño

**Resumen**—Esta revisión tuvo como objetivo examinar el efecto de la práctica de la gimnasia rítmica (GR) sobre diferentes variables relacionadas con salud. Se realizaron búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science para recopilar artículos sobre la temática hasta el 11 de marzo de 2018. De los 119 artículos obtenidos, se incluyeron finalmente 27 investigaciones, tras pasar criterios de inclusión y exclusión. Los resultados obtenidos en los mismos remarcan que en la GR existe mayor flexibilidad, potencia muscular, equilibrio y capacidad cardiorespiratoria. Se evidenció una prevalencia de lesiones en GR, siendo la espalda la zona más afectada seguida del tobillo. En cuanto a la densidad mineral ósea (DMO) en niñas prepuberales de GR de élite, es mayor en todos los sitios óseos en la pubertad, prevaleciendo dicho aumento en la zona lumbar y cuello femoral. Mientras que no se observaron relación entre DMO y las hormonas adipocitoquinas en GR. Por su parte, la edad ósea era menor en gimnastas nacionales. Por último, se afirma una hipertonía del sistema simpático en GR. Tras los resultados, se concluye que se ha visto que la práctica de GR en niñas prepuberales, puberales y mujeres adolescentes permite mejora la condición física y obtener mejoras en la DMO. Aunque existen riesgos de lesiones durante su práctica en zonas de impacto y de uso excesivo y repetitivo. En relación a los efectos que la GR sobre las hormonas adipocitoquinas hubo controversia, pudiendo sugerir que la leptina disminuye con la práctica, la adiponectina no cambia y la ghrelina aumenta.

**Palabras Claves**— Condición física, Densidad mineral ósea, Entrenamiento, Pubertad, Élite.

## 1. INTRODUCCIÓN

La GR es un deporte olímpico femenino que combina ballet y movimientos creativos a la música, cuya participación en la última década ha aumentado de forma considerable [1] tanto en su vertiente recreativa como competitiva.

Las habilidades motrices básicas son cruciales en el entrenamiento temprano de la GR [1], que comienza a los seis años y sigue en la adolescencia. Son importantes predictores de rendimiento en GR la fuerza y potencia muscular, flexibilidad, dominio visual-motriz, capacidad aeróbica y coordinación motora [2]. Sin embargo, la gran exigencia técnica en GR requiere cada vez un mayor volumen de entrenamiento, donde la gimnasta debe repetir muchas veces su rutina, aumentando el riesgo de lesiones [3], sobre todo de tipo muscular, leve-moderado [4].

Por otro lado, durante el periodo prepuberal se produce una importante acumulación mineral ósea [5], influenciada por la genética, estado endocrino, nutrición, composición corporal y actividad física [6]. Asimismo, la carga mecánica es un factor positivo para la resistencia y el desarrollo óseo en la pubertad [7], [8]. Por su parte, decir que las hormonas adipocitoquinas: leptina [7], adiponectina [9], y ghrelina [10], pueden contribuir en la relación entre DMO y masa grasa en niños y adolescentes delgados. En general, en presencia de un gasto energético elevado durante el ejercicio físico, la leptina disminuye y la adiponectina y ghrelina aumentan en deportistas [10].

En cuanto a la maduración, existe una individualización y a veces la edad cronológica no corresponde con la edad ósea. En chicas son frecuentes los retrasos de la maduración ósea en relación a la edad cronológica [11].

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal es revisar la literatura científica que hay hasta el momento sobre el efecto de la gimnasia rítmica sobre diferentes variables relacionadas con salud.

## 3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y DE SELECCIÓN

Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus hasta el 11 de marzo de 2018 y se limitaron a estudios en humanos. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: ("rhythmic gymnastic") AND ((((((Child\*) OR young) OR kid) OR adolescent) OR pre-adolescent) OR Teenage\*) OR Teen\*)) AND (((((((((((((((health) OR learning) OR effect) OR body composition) OR development) OR "cognitive development") OR growth) OR skills) OR "cardiorespiratory fitness") OR flexibility) OR strength) OR speed) OR memory) OR ability) OR "physical fitness") OR fitness). Los criterios de inclusión fueron: 1) La muestra contenga sujetos del sexo femenino que realicen la práctica de GR; 2) Evalúen los siguientes parámetros de salud: condición física, lesiones, densidad ósea, factores endocrinos de hormonas adipocitoquinas (leptina, adiponectina y ghrelina) y edad ósea; 3) Disponer del texto completo. Se excluyeron revisiones y artículos que: 1) No se consiguieron los textos completos; 2) Estudian rendimiento deportivo, rehabilitación, puntaje de ejercicios de GR, dermatología y dopaje; 3) Dentro de los artículos incluidos, se excluyeron parámetros de salud estudiados por no cumplir los objetivos de este estudio: composición corporal, estatura, alimentación, menstruación y hormonas distintas a las adipocitoquinas.

## 4. RESULTADOS

Tras la búsqueda en las bases de datos de Pumbed, Web of Science y Sportdiscus, se registraron 119 artículos totales: 94, 6 y 19 respectivamente. Tras eliminar duplicados (7 duplicados) quedaron 112 y tras pasar criterios de inclusión quedaron 27 artículos que compondrán la revisión: 6 condición física, 4 lesiones, 16 densidad ósea y 1 sistema nervioso.

### 4.1. Efectos de las intervenciones

Todos los estudios incluidos en el presente trabajo contaron con muestras de niñas prepuberales, puberales y mujeres (rango de edad de 7-23 años) que realizaban GR. En ellas se estudian algunos de los efectos de la práctica de este deporte sobre diferentes variables relacionadas con la salud, cuyos resultados se plasman en la Tabla 1.

tienen una mejor estrategia postural en el plano mediolateral en periodos cortos de tiempo (2-5 segundos) [7], que en el anteroposterior en periodos de más de 10 segundos [8]. Esto puede deberse a que los niños maduran antes el plano medio lateral [35], así por las posiciones adoptadas en GR como “en dehors”, que sugiera más control en dicho plano [8]. Además, las gimnastas son capaces de compensar la información proveniente del sistema visual con la que se podría conseguir con otros sistemas sensoriales de manera más eficaz [9].

Así se sabe que en la modalidad de GR, la mayor ganancia en flexibilidad es a nivel lumbar. La gestualidad de este deporte presenta arqueos repetitivos e hipextensiones de espalda. Es por lo que para evitar lesiones en esta zona, como la lumbalgia, debe de haber una simbiosis entre flexibilidad y fuerza. Y es que la zona lumbar es

TABLA 1  
ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

REFERENCIAS	RESULTADOS Y CONCLUSIONES			
<b>CONDICIÓN FÍSICA</b>				
Baldari, C. y cols., 2001 [12]; Calavalle, A. y cols., 2008 [13]; Chen, H. y cols., 2016 [1]; Helge, E. y cols., 2002 [14]; Vicente-Rodríguez G. y cols., 2007 [15]; Wu, J. y cols., 1998 [16].	<b>FLEXIBILIDAD/ COORDINACIÓN/ POTENCIA</b>			
	<b>CAPACIDAD AERÓBICA</b>	Vo2máx GR ≈ bailarinas > CON	IVT e IAT marcadores discriminatorios	Capacidad anaeróbica
	<b>EQUILIBRIO</b>	↑ equilibrio en plano mediolateral	↑ equilibrio en tiempo corto	Confían - en la visión cuando no es fiable
	<b>FUERZA</b>	Fmáx tronco: GA>GR>CON	DMO ↔ fuerza	Fuerza reacción del suelo → despegue>aterizaje
<b>LESIONES</b>				
Cupisti, A., 2007[17]; Hutchinson, M., 1999 [18]; Tanchev, P. y cols., 2000 [19]; Vernetta, M. y cols., 2016 [4].	<b>TIPOS</b>	Asociación de la GR con escoliosis		
	<b>SITIO ANATÓMICO</b>	Dolor lumbar por práctica repetitiva		
	<b>ORIGEN LESIVO</b>	Lesión músculo-tendinosas-esqueléticas		
<b>DMO, HORMONAS ADIPOCITOQUINAS Y EDAD ÓSEA</b>				
Adiyaman, P. y cols., 2004 [20]; Courteix, D. y cols., 2007 [21]; Georgopoulos, N. y cols., 1999 [22]; Gruodytė, R. y cols., 2010 [7]; Jürimäe, J. y cols., 2015 [23]; Maimoun, L. y cols., 2005 [24]; Maimoun, L. y cols., 2010a [25], 2010b [26]; Maimoun, L. y cols., 2013a [27], 2013b [28], 2013c [29]; Parm A.L. y cols., 2011b [8]; Parm, A y cols., 2012 [30]; Theodoropoulou, A. y cols., 2005 [31]; Tournis, S. y cols., 2010 [32]; Vösoberg K. y cols., 2016 [33].	<b>DMO</b>	- DMO lumbar y cuello femoral -GR→ actividad de impacto y repetitiva → DMO en lugares que soportan peso → efecto beneficioso mineralización ósea → osteogénesis		
	<b>ADIPOCITOQUINAS</b>	Leptina, adiponectina, ghrelina ↔ DMO		
	<b>LEPTINA</b>	-Controversia: GR>CON, GR<CON o GR=CON -Hipo leptinemia relación con la osteogénesis		
	<b>ADIPONECTINA</b>	Controversia: GR=CON o 1 AÑO: GR>CON		
	<b>GHRELINA</b>	Controversia: GR>CON o 1 AÑO: GR<CON		
	<b>EDAD ÓSEA</b>	-Retraso maduración esquelética -Desarrollo puberal + relación edad ósea que edad cronológica -Anormalidades desarrollo de la pubertad		
<b>SISTEMA NERVIOSO</b>				
Portier, H. y cols., 2007 [34].	Tras entrenamiento intensivo GR: =PAM, PAS y PAD	FC recostado y vertical	Hipertonía simpática	

ABREVIATURAS →GR: Gimnasia rítmica; CON: Controles; GA: Gimnasia artística; IVT: umbrales ventilatorios; IAT: umbrales anaeróbicos; DMO: densidad mineral ósea; PAM: Presión arterial media; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica

## 5. DISCUSIÓN

Según los estudios revisados en la presente revisión narrativa sugieren que la GR produce efectos positivos sobre la salud en cuanto a la condición física. La GR es un deporte predominantemente anaeróbico: ejercicios de corta duración con componentes tanto dinámicos y explosivos como estáticos, al igual que ocurre en las bailarinas de ballet clásico [5], [6]. Sin embargo, debido al volumen de entrenamiento, es muy importante tener una buena capacidad aeróbica para poder soportarlo. En cuanto al equilibrio, se puede concluir diciendo que las gimnastas

la zona predominante de lesiones en este deporte [18]. En cambio otros estudios avalan que el mayor número de lesiones en GR se producen en el miembro inferior, debido a los saltos y giros, aumentando el riesgo de esguinces de tobillo.

Por otro lado, la GR es considerada como actividad de impacto [12], [13], las cuales soportan pesos y conllevan mejores respuestas adaptativas en el crecimiento del esqueleto [28]. Todo esto se fundamenta en la teoría del mecanostato de Frost [36]; los huesos deben adaptarse a las variaciones de fuerza para que se produzca una respuesta osteogénica [37]. La mayor carga mecánica en la

GR se observa en las extremidades inferiores, producida por los saltos fundamentalmente. Es por ello que las gimnastas de GR tienen mayor DMO en el cuello femoral y valores normales en otros sitios óseos con menos carga mecánica (columna lumbar y radio) [27].

Por otro lado, el efecto de la GR sobre la secreción de hormonas adipotoquinas está en controversia según la presente revisión. Inclusive parece no existir relación entre ellas y la DMO [8], [33]. La adiponectina parece no variar entre gimnastas de GR y controles no entrenados [8], [23]. La ghrelina parece aumentar, aunque no hay evidencia del papel de ésta en el metabolismo de hueso humano. Por su parte, la leptina está estrechamente relacionada con la masa corporal, por lo que parece que ambas disminuyen al caracterizarse las gimnastas de GR por una falta de reservas de grasa [38].

Es de resaltar que en las gimnastas de GR se produce un retraso de la maduración esquelética, prologándose la etapa prepuberal [22]. El retraso es probablemente multifactorial [11]; bajas concentraciones séricas de esteroides sexuales debido a un retraso en el desarrollo puberal [39], una menor secreción de la hormona de crecimiento [40].

Por último, la predominancia en el sistema nervioso simpático en las gimnastas puede deberse a los efectos repetitivos de los entrenamientos anaeróbicos. También podría ser por cambios en el volumen plasmático durante el entrenamiento o una deshidratación parcial que modifica el sistema nervioso autónomo [34].

## 6. CONCLUSIONES

Tras los resultados, se concluye que se ha visto que la práctica de GR en niñas prepuberales, puberales y mujeres adolescentes permite mejora la condición física (flexibilidad, potencia, fuerza y resistencia aeróbica y anaeróbica) y obtener mejoras en la DMO, fundamentalmente en la zona lumbar y el cuello femoral. Aunque existen riesgos de lesiones durante su práctica en zonas de impacto y de uso excesivo y repetitivo, especialmente en la espalda y tobillo. En relación a los efectos que la GR sobre las hormonas adipocitoquinas hubo controversia, pudiendo sugerir que la leptina disminuye con la práctica, la adiponectina no cambia y la ghrelina aumenta. Por lo tanto, aunque parece haber beneficios en la salud con la práctica de GR, se necesitan más estudios para avalarlos, realizando investigaciones más homogéneas, amplias y en niñas que practiquen la GR a nivel recreativo.

## REFERENCIAS

[1] Chen, H., Chang, H., Ju, Y. y Tsao, H. (2016). Superior short-term learning effect of visual and sensory organisation ability when sensory information is unreliable in adolescent rhythmic gymnasts. *Journal of Sports Sciences*, 35(12), 1197.

[2] Douda, H. T., Toubekis, A. G., Avloniti, A. A. y Tokmakidis, S. P. (2008). Physiological and anthropometric determinants of rhythmic gymnastics performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 3(1), 41-54.

[3] Verhagen, E., Bolling, C. y Finch, C.F. (2015). Caution this drug

may cause serious harm! Why we must report adverse effects of physical activity promotion. *British Journal of Sports Medicine*, 49(1), 1-2.

[4] Vernetta, M., Montosa, I. y López-Bedoya, J. (2016). Análisis de las lesiones deportivas en jóvenes practicantes de gimnasia rítmica de competición en categoría infantil. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 9(3), 105-109. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2015.11.001>

[5] MacKelvie, K.J., McKay, H.A., Petit, M.A., Moran, O. y Khan, K.M. (2002) Bone mineral response to a 7-month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: Associations with ethnicity and body mass index. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 834-844. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.5.834

[6] Rhie, Y.L., Lee, K.H., Chung, S.C., Kim, H.S. y Kim, D.H. (2010). Effects of body composition, leptin, and adiponectin on bone mineral density in prepubertal girls. *Journal of Korean Medical Science*, 25, 1187-1190.

[7] Gruodytė R., Jürimäe J., Cicchella A., Stefanelli C., Passariello C. y Jürimäe T. (2010) Adipocytokine and bone mineral density in adolescent female athletes. *Acta Paediatrica*, 99, 1879-1884 <http://dx.doi.org/10.1111/j.16512227.2010.01905.x>

[8] Parm, A.L., Jürimäe, J., Saar, M., Pärna, K., Tillmann, V., Maasalu, K. y Jürimäe, T. (2011b). Plasma adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in prepubertal rhythmic gymnasts. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29, 717-724.

[9] Huang, K.C., Cheng, W.C., Yen, R.F., Tsai, K.S., Tai, T.Y. y Yang, W.S. (2004). Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clinical Endocrinology*, 61, 204-208.

[10] Jürimäe, J., Mäestu, J., Jürimäe, T., Mangus, B. y von Duvillard, S.P. (2011). Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism*, 60, 335-350.

[11] Jost-relyveld, A. y Sempe, M. (1982). Analyse de la croissance et de la maturation squelettique de 80 jeunes gymnastes internationaux. *Pediatric*, 1982; 37 (4), 247-262.

[12] Baldari, C. y Guidetti, L. (2001). VO2max, ventilatory and anaerobic thresholds in rhythmic gymnasts and young female dancers. *Journal of Sports Medicine Physical Fitness*, 41(2), 177-182.

[13] Calavalle, A., Sisti, D., Rocchi, M., Panebianco, R., Del Sal, M., y Stocchi, V. (2008). Postural trials: expertise in rhythmic gymnastics increases control in lateral directions. *European Journal Of Applied Physiology*, 104(4), 643-649. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-008-0815-6>.

[14] Helge, E., y Kanstrup, I. (2002). Bone density in female elite gymnasts: impact of muscle strength and sex hormones. *Medicine and Science In Sports and Exercise*, 34(1), 174-180. <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-20020100000026>

[15] Vicente-Rodriguez, G., Dorado, C., Ara, I., Perez-Gomez, J., Olmedillas, H., Delgado-Guerra S., y Calbet, J.A.L. (2007) Artistic versus rhythmic gymnastics: Effects on bone and muscle mass in Young girls. *International Journal Of Sports Medicine*, 28(5), 386-393. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006924397>

[16] Wu, J., Ishizaki, S., Kato, Y., Kuroda, Y. y Fukashiro, S. (1998). The Side-to-Side Differences of Bone Mass at Proximal Femur in Female Rhythmic Sports Gymnasts. *Journal Of Bone And Mineral Research*, 13(5), 900-906. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.5.900>

- [17] Cupisti, A. (2007). Injury survey in competitive sub-elite rhythmic gymnastics: Results from a prospective controlled study. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 47, 203-7.
- [18] Hutchinson, M. (1999). Low back pain in elite rhythmic gymnasts. *Medicine and Science In Sports and Exercise*, 31(11), 1686. <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199911000-00027>
- [19] Tanchev, P., Dzherov, A., Parushev, A., Dikov, D. y Todorov, M. (2000). *Scoliosis in Rhythmic Gymnasts Spine*, 25(11), 1367-1372. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200006010-00008>
- [20] Adiyaman, P., Ocal, G., Berberoglu, M., Evliyaoglu, O., Aycan, Z., Cetinkaya, E., Bulca, Y., Ersoz, G. y Akar, N. (2004). Alterations in serum growth hormone (GH)/GH dependent ternary complex components (IGF-I, IGFBP-3, ALS, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio) and the influence of these alterations on growth pattern in female rhythmic gymnasts. *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism*, 17(6), 895-903.
- [21] Courteix, D., Rieth, N., Thomas, T., Van Praagh, E., Benhamou, C.L., Collomp, K., Lespessailles, E. y Jaffre, C. (2007) Preserved bone health in adolescent elite rhythmic gymnasts despite hypoleptinemia. *Hormone Research*, 68, 20-27.
- [22] Georgopoulos, N.A., Markou, K.B., Theodoropoulou, A., Paraskevopoulou, P., Varaki, L., Kazantzi, Z., Leglise, M., y Vagenakis, A.G. (1999) Growth and Pubertal Development in Elite Female Rhythmic Gymnasts. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(12), 4525-4530. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.84.12.4525>
- [23] Jürimäe, J., Tillmann, V., Cicchella, A., Stefanelli, C., Vösoberg, K., Tamm, A., & Jürimäe, T. (2015). Increased sclerostin and preadipocyte factor-1 levels in prepubertal rhythmic gymnasts: associations with bone mineral density, body composition, and adipocytokine values. *Osteoporosis International*, 27(3), 1239-1243. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3301-0>
- [24] Maimoun, L., Coste, O., Paris, F., Jeandel, C., Rossi, M., y Sultan, C. (2005). Influence d'un entraînement intensif en gymnastique rythmique sur la croissance et le développement pubertaire. *Science and Sports*, 20(4), 1651-167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scispo.2005.01.003>
- [25] Maimoun, L., Coste, O., Galtier, F., Mura, T., Mariano-Goulart, D., Paris, F., y Sultan, C. (2010a). Bone mineral density acquisition in peripubertal female rhythmic gymnasts is directly associated with plasma IGF1/IGF-binding protein 3 ratio. *European Journal Of Endocrinology*, 163(1), 157-164. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-10-0315>
- [26] Maimoun L., Coste O., Jaussen A., Mariano-Goulart D., Sultan C. y Paris F. (2010b). Bone mass acquisition in female rhythmic gymnasts during puberty: no direct role for leptin. (2010b). *Clinical Endocrinology*, 72(5), 604-611. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03718.x>
- [27] Maïmoun, L., Coste, O., Philibert, P., Briot, K., Mura, T., Galtier, F. Mariano-Goulart D., Paris F., y Sultan C. (2013a). Peripubertal female athletes in high-impact sports show improved bone mass acquisition and bone geometry. *Metabolism*, 62(8), 1088-1098. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.11.010>
- [28] Maïmoun, L., Coste, O., Georgopoulos, N., Roupas, N., Mahadea, K., Tsouka, A., Mura T., Philibert P., Gaspari L., Mariano-Goulart D., Leglis-e M., y Sultan C. (2013b). Despite a High Prevalence of Menstrual Disorders, Bone Health Is Improved at a Weight-Bearing Bone Site in World-Class Female Rhythmic Gymnasts. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4961-4969. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2794>
- [29] Maïmoun, L., Coste, O., Mura, T., Philibert, P., Galtier, F., Mariano-Goulart, D. Paris F., y Sultan C. (2013c). Specific Bone Mass Acquisition in Elite Female Athletes. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(7), 2844-2853. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1070>
- [30] Parm, A.L., Jürimäe, J., Saar, M., Pärna, K., Tillmann, V., Maasalu, K., Neissaar, I. y Jürimäe, T. (2012). Bone mineralization in rhythmic gymnasts before puberty: no longitudinal associations with adipocytokine and ghrelin levels. *Hormone Research in Paediatrics*, 77, 369-375.
- [31] Theodoropoulou, A., Markou, K., Vagenakis, G., Benardot, D., Leglise, M., Kourounis, G. Vagenakis A.G., & Georgopoulos N.A. (2005). Delayed but Normally Progressed Puberty Is More Pronounced in Artistic Compared with Rhythmic Elite Gymnasts Due to the Intensity of Training. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(11), 6022-6027. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1762>
- [32] Tournis, S., Michopoulou, E., Fatouros, I.G., Paspatis, I., Michalopoulou, M., Raptou, O., Leontsini, D., Avloniti, A., Krekoukia, M., Zouvelou, V., Galanos, A., Aggelousis, N., Kambas, A., Douroudos, I., Lyritis, G.P., Taxildaris, K. y Pappaiouannou, N. (2010). Effect of rhythmic gymnastics on volumetric bone mineral density and bone geometry in premenarcheal female athletes and controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95, 2755-276.
- [33] Vösoberg K., Tillmann V., Tamm A.L., Jürimäe T., Maasalu K. y Jürimäe J. (2016) Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in prepubertal rhythmic gymnasts entering puberty: a 3-year follow-up study. *European Journal Of Applied Physiology*, 116(4), 831-839. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-016-3338-6>
- [34] Portier, H., Louisy, F., Laude, D., Berthelot, M. y Guezennec, C.Y (2001). Intense endurance training on heart rate and blood pressure variability in runners. *Medicine and Science Sports and Exercise*, 33, 1120-1125
- [35] Bieć, E. y Kuczynski, M. (2010). Postural control in 13-year-old soccer players. *European Journal of Applied Physiology*, 110 (4), 703-8.
- [36] Frost H. M. (1987). Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anatomical Record*, 219(1), 1-9. doi: 10.1002/ar.1092190104.
- [37] Turner, C.H. (2000). Muscle-bone interactions, revisited. *Bone*, 27, 339-340.
- [38] Weimann, E., Blum, W.F., Witzel, C., Schwidergall, S. y Bohles, H.J. (1999). Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts. *European Journal of Clinical Investigation*, 29, 853-860. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00542.x.
- [39] Nerimee, T.J. y Rabin, D. (1973) A survey of growth of growth hormone secretion and action. *Metabolism*, 22:1235-1251.
- [40] Felsing, N.E., Brasel, A.J. y Cooper, D.M. (1992). Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 157-162.



**Irene Jiménez Mariño** finalizó sus estudios de Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad de Cádiz en el año 2018. Titulada en el Nivel 1 de Técnico de Gimnasia Rítmica.

# El glifosato y su controversia

Eva María Lázaro Gutiérrez

**Resumen**—El glifosato es uno de los principios activos más usados en la fabricación de herbicidas. El debate sobre su toxicidad y posible potencial carcinogénico están en el punto de mira. En Europa hay más de 300 herbicidas con glifosato, bajo la marca de más de 40 empresas. El glifosato tiene un papel muy importante en la agricultura. Sin embargo, numerosos estudios demuestran su toxicidad en células humanas.

**Palabras Claves**— Herbicida, glifosato, cultivos, toxicidad, cáncer, exposición, inhibición, enzimas.



## 1. INTRODUCCIÓN

Cada vez el porcentaje de tierra cultivada es más pequeño mientras que el número de habitantes sigue en aumento, por lo que se hace muy necesario que los cultivos sean eficientes y aptos para el consumo. Para este fin el ámbito de la agricultura cuenta con numerosos productos y métodos. Uno de los productos estrella empleados es el uso de herbicidas.

Los herbicidas son sustancias químicas sintéticas que se encargan de inhibir o interrumpir el desarrollo de aquellas plantas consideradas indeseadas. Comúnmente se dividen entre herbicidas selectivos, que elimina un tipo específico de hierba y los no selectivos, que eliminan maleza en general [1].

Estos sintéticos son usados en la agricultura desde los años cincuenta y hoy en día existe una dependencia muy grande entre la agricultura y su uso.

Es por esto que con el paso del tiempo se ha ido descubriendo que el uso generalizado y reiterado de estas sustancias tiene efectos negativos tanto en nosotros mismos como en nuestro entorno [1].

Millones de plantas son rociadas diariamente con herbicidas y los residuos de estos compuestos pueden filtrarse a través del suelo al agua y por ende a nuestros cuerpos.

Por ello, además de aumentar cada año el uso de herbicidas también aumentan el volumen de consultas por exposición a ellas [1].

## 2. ¿QUÉ ES EL GLIFOSATO?

El glifosato (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>5</sub>P) es el ingrediente activo de la mayoría de herbicidas utilizados. De entre todos los plaguicidas el glifosato (N-fosfonometilglicina) es uno de los más usados a nivel mundial en nuestros días. Fue puesto

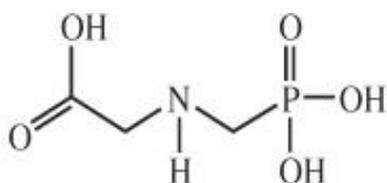


Fig. 1. Fórmula química del Glifosato.

en el mercado por primera vez por la compañía multinacional estadounidense Monsanto en 1974. La patente presentada por Monsanto venció en el año 2000 por lo que numerosas empresas comenzaron a fabricarlo bajo sus propias marcas. Actualmente se encuentra registrado bajo nombres comerciales como: Glyfoagri, Batalla, Glifosol, etc [2].

La fama de este herbicida se debe a que no es selectivo, puede usarse masivamente sobre la vegetación a eliminar. Hasta el momento de su puesta en venta solo se conocían herbicidas específicos para cada planta. Es usado en numerosos productos agrícolas y forestales, se aplica directamente en las hojas aunque puede inyectarse a troncos y tallos.

Desde la década de 1970 se han esparcido más de 8.600 millones de kilogramos de glifosato por todo el mundo [3]. Lo que, como veremos más adelante, tiene un impacto importante.

Debido a su capacidad no selectiva la agricultura ha ido optando por los cultivos transgénicos, estos son cultivos diseñados para ser totalmente tolerantes al glifosato pudiendo los agricultores rociar sus cultivos con el herbicida sin afectarlos. Este tipo de cultivos han aumentado sobre todo en Estados Unidos. Siendo los cultivos transgénicos una forma de dar solución a la gran demanda de productos de forma eficiente [3].

## 3. ¿CÓMO FUNCIONA?

Como hemos comentado anteriormente, el glifosato puede ser pulverizado directamente en hojas y otras partes como pueden ser el tallo y el tronco. El glifosato es soluble en agua y estable durante al menos cuatro o cinco años.

La forma de actuar de este compuesto es la siguiente: una vez entra en contacto con la planta inhibe la síntesis de los aminoácidos usados en la síntesis de proteínas y que son muy necesarios para el crecimiento y desarrollo de esta, es decir, de las hojas se desplaza a las raíces o cualquier otro punto de crecimiento donde impide la producción enzimática de aminoácidos esenciales por inactivación de la enzima 5-enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintetasa [4].

Esta ruta no existe en los animales por lo que la toxicidad aguda por glifosato es muy baja. Se necesitan dosis muy altas de glifosato para producir esta clase de daños, por lo

que las personas que trabajan diariamente con herbicidas, ya sean de esta clase o de otras, están expuestos a este tipo de dosis y deberían protegerse de forma especial.

#### 4. POLÉMICA CON EL GLIFOSATO

La polémica lleva años en el punto de mira. Ya en el año 2015 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) incluyó este herbicida en la lista de productos potencialmente cancerígenos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) este herbicida puede producir cáncer a humanos y animales. Aparentemente el modo de acción del glifosato podría afectar a los sistemas enzimáticos de animales y humanos. A partir de este momento Greenpeace junto con más ecologistas inicia la batalla por el beto al glifosato, recaudando firmas e informando sobre los aspectos negativos de su uso [5].

Por el contrario la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) afirmó que no había evidencias sobre la toxicidad o potencial cancerígeno del glifosato.

Otros estudios sostienen que el glifosato se absorbe desde las hojas, no en las raíces, por lo que no se fija al suelo y es totalmente seguro [6].

Existen numerosas posturas con argumentos tanto a favor como en contra. Por ahora Europa se encuentra dividida entre quienes eligen seguir usando glifosato en sus cultivos y quienes no, como por ejemplo Francia. Francia es uno de los países a la cabeza de la abolición del glifosato. El pasado 27 de noviembre se votó en la Comisión Europea sobre la extensión de la licencia del glifosato, que acabó con 18 países a favor de extender la licencia (entre ellos España y Alemania), quedando prorrogada para cinco años más [7].

##### Postura sobre el glifosato

Última votación (27 noviembre) en la Comisión Europea sobre la extensión de la licencia del glifosato en la UE

■ A favor  
■ En contra  
■ Se abstiene



Fig. 2. Votación del 27 de noviembre en la Comisión Europea.

#### 4.1. Citotoxicidad del glifosato en células mononucleares de sangre periférica humana

La Universidad de Cartagena, en Colombia, llevó a cabo un estudio sobre la citotoxicidad del glifosato. En él, comparan la toxicidad del glifosato en su grado técnico y en su formulación comercial "Roundup".

Expusieron durante 24, 48, 72 y 96 horas células mononucleares de sangre humana periférica a glifosato en su grado técnico y fórmula comercial "Roundup".

Ambas resultaron tóxicas para las células mononucleares de sangre periférica humana pero con matices. La conclu-

sión del estudio es que aunque ambas son tóxicas las preparaciones comerciales son más citotóxicas que el compuesto activo. Señalando pues, que los aditivos usados en las formulaciones comerciales aumentan la toxicidad de los herbicidas con glifosato [8].

#### 4.2. Casos de efectos tóxicos directos

Existen casos probados de efectos tóxicos en humanos, donde se han observado el desarrollo de alteraciones clínicas. En Taiwán numerosos sujetos sufrieron una intoxicación accidental con glifosato y desarrollaron alguno de los siguientes síntomas: leucocitosis, acidosis, adema pulmonar con dificultad respiratoria y fallos renales [9].

#### 4.3. Relación entre cáncer y exposición a glifosato

Uno de los grandes debates del glifosato es su posible potencial carcinogénico. Varios estudios han vinculado el glifosato con el desarrollo de Linfoma No Hodgkin (LNH). Esto es un tipo de tumor hematopoyético cuya procedencia es aún desconocida y que cada año va en aumento. Muchos apuntan a que uno de los factores de riesgo de contraer este tipo de cáncer es la exposición a glifosato. Aún así hasta ahora no hay evidencias experimentales claras que asocien el riesgo de contraer Linfoma No Hodgkin con la exposición al herbicida glifosato. La mayoría de estudios no son capaces de arrojar datos concluyentes entre esta relación, comparan ambientes con glifosato con el aumento de cáncer pero todos precisan de investigaciones adicionales para demostrar la relación exacta entre cáncer y glifosato [10].

### 5. CONCLUSIONES

El glifosato lleva en nuestras vidas más de cincuenta años, el tiempo suficiente para acumular una gran base de detractores. No hay que olvidar que es un herbicida y que como tal, su uso inadecuado o su sobreuso, tiene repercusiones negativas para nuestro entorno y para nosotros mismos. Se ha convertido en una lucha entre ecologistas y la industria de la agricultura.

También es una lucha de intereses, poderosas marcas como la multinacional estadounidense Monsanto junto con muchas otras, obtienen beneficios de su venta mundial y no les conviene que se bete o se prohíba su uso. De ahí que existan acusaciones de estudios fraudulentos o de sobornos a científicos de alto nombre por parte de estas empresas para que demuestren que el uso de glifosato no es perjudicial [11].

Con respecto a la imputación de ser un producto carcinogénico, muchos medios afirman que lo es, pero la verdad es que no existen los estudios reales que puedan confirmar a ciencia cierta que existe una relación entre cáncer y exposición a glifosato. Sin embargo, sí que es cierto que está demostrada su toxicidad en células humanas, por lo que una exposición diaria y sin la seguridad adecuada acarrearía problemas de tipo respiratorio y renal para la persona. Destacar que las fórmulas comerciales son incluso más tóxicas que el glifosato en su grado técnico, debido

a los aditivos y compuestos que añaden.

Más que el debate sobre el beto o no al glifosato habría que tener en cuenta que siendo el herbicida más usado del mundo su prohibición haría que se empezaran a usar otros en su lugar. Con esto quiero decir que habría que ponderar las bondades y las maldades del glifosato y otros herbicidas sin él, porque podrían comenzar a usarse herbicidas más peligrosos y tóxicos que los fabricados con el principio activo del glifosato. El beto al glifosato no es el beto a los herbicidas, que se van a seguir usando. Habría que valorar las alternativas al glifosato y si su impacto sería mayor o menor que el de este.

## REFERENCIAS

- [1] Fernandez-Quintanilla Cesar, *Fundamentos sobre malas hierbas y herbicidas*, MAPA, Madrid, pp. 4-10.
- [2] Cox, Caroline. Glyphosate (Roundup). Herbicide Factsheet. En: Journal of Pesticides Reform, 1998. Vol 18, N° 3 Updated 11/98. Northwest Coalition for Alternatives to Pesticides, Eugene, USA.
- [3] Web de Greenpeace. <https://es.greenpeace.org/es/trabajamos-en/agricultura/glifosato/>
- [4] Web del glifosato. <http://www.glifosato.es/como-actua-el-glifosato>
- [5] Informe sobre plaguicidas y nuestra salud. Greenpeace. 2015.
- [6] Roundup Herbicide Safety Debated in Denmark.htm.
- [7] Noticia sobre la votación. [https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-11-27/glifosato-union-europea-renueva-licencia\\_1484364/](https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-11-27/glifosato-union-europea-renueva-licencia_1484364/)
- [8] Adriano Martínez, Ismael Reyes, Niradiz Reyes, *Citotoxicidad del glifosato en células mononucleares de sangre periférica*. Cartagena, Universidad de Colombia.
- [9] Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of aglyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. Acad Emerg Med. 2000.
- [10] Adriano Martínez, Ismael Reyes, Jan Geliebter, Niradiz Reyes, *Análisis toxicogenómico de potenciales alteraciones en la expresión genética en linfocitos humanos expuestos a glifosato: Implicaciones en el desarrollo de Linfoma No Hodgkin*.
- [11] Web de la noticia. [https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-10-21/glifosato-efectos-informes-oms\\_1464378/](https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-10-21/glifosato-efectos-informes-oms_1464378/)



**Eva María Lázaro Gutiérrez** estudiante del Grado de Criminología en la Universidad Pablo de Olavide.

# Luces y sombras de la “castración química”

Ángela Rodríguez de Lara

**Resumen**—Desde finales del siglo XX, multitud de países han incluido en sus legislaciones las terapias anti- androgénicas como medida de respuesta frente a la delincuencia sexual. Estos tratamientos consisten en la administración de medicamentos que reducen la testosterona a niveles de castración. De ahí que la medida sea popularmente conocida como “castración química”. En el presente artículo realizaremos un recorrido por el origen, mecanismos de acción y efectos de estos tratamientos farmacológicos, diseccionando las luces y sombras de esta polémica y controvertida medida de respuesta penal.

**Palabras Claves**—. Castración química. Delincuencia sexual. Anti-andrógenos. Eje hipotálamo-hipófisis. Hormona Luteinizante. Medroxiprogesterona. Ciproterona. Agonistas -antagonistas de GnRH.

## 1. INTRODUCCIÓN

En el verano de 2009, el Departamento de Justicia de la Generalitat de Cataluña daría luz verde al llamado “Protocolo de tratamiento farmacológico coadyuvante a la intervención de los delincuentes sexuales”, desencadenando un polémico debate sobre la idoneidad de las prácticas farmacológicas como respuesta a la delincuencia de índole sexual.

El citado protocolo nacerá a raíz de una serie de violaciones cometidas en el distrito barcelonés del Eixample, implantándose como proyecto piloto en los centros penitenciarios de Quatre Camins y Brians [1] e incorporándose a un número importante de centros penitenciarios en todo el territorio nacional.

Lo cierto es que los delitos sexuales generan una gran alarma social, seguida de una consiguiente exigencia de seguridad por parte de la ciudadanía. Pero, ¿cuál es realmente la dimensión cuantitativa de este fenómeno? ¿Bajo qué condiciones se aplican las terapias anti-androgénicas? ¿Se trata efectivamente de un procedimiento inocuo y eficaz? ¿O supone una afectación a los derechos fundamentales de los reclusos?

TABLA 1  
DIMENSIÓN DE LA DELINCUENCIA SEXUAL EN ESPAÑA

Año	Total delitos sexuales	Total delitos	Porcentaje
2007	2246	2137740	1.05%
2008	2234	266847	0.84%
2009	2624	278703	0.94%
2010	2490	266548	0.93%
2011	2264	273965	0.83%
2012	2457	275130	0.89%
2013	2628	275196	0.95%
2014	2492	277956	0.90%
2015	2515	288756	0.87%
2016	2721	365202	0.75%

Elaboración propia a partir de los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)

Como podemos observar en la tabla 1, los delitos sexuales suelen suponer en torno al 1% del total de delitos cometidos en España.

Vemos así cómo, en ciertas ocasiones, la política criminal se alimenta del impacto que genera en la opinión pública estos casos de violencia sexual que parecen constituir más una excepción que la regla [2]

No obstante, las terapias anti-andrógenos se están convirtiendo en una realidad cada vez más frecuente en numerosos países. Tal es el caso de EEUU, donde Estados como California, Florida, Georgia, Iowa, Oregon, Texas o Luisiana [3] contemplan la obligatoriedad de la castración química en determinados supuestos. Distinto enfoque encontramos en países europeos como España, Alemania, Francia, Gran Bretaña o Bélgica que la han reconocido pero siempre con un carácter voluntario.

## 2. ¿EN QUÉ CONSISTE LA LLAMADA “CASTRACIÓN QUÍMICA”?

A principios del siglo XX, estallará con fuerza el debate acerca de las medidas de respuesta frente a la delincuencia sexual [4]. En este contexto, la antigua y denostada castración quirúrgica choca frontalmente con los principios democráticos y de humanización de las penas, por lo que se plantea la llamada “castración química”.

Esta medida consiste en la administración de fármacos con la finalidad de reducir los niveles de testosterona plasmática, produciendo una disminución de la libido y, por tanto, un control de los impulsos sexuales del agresor.

Para ello, se han usado distintos agentes farmacológicos como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona o los agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH).

## 2.1 EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS: FUNDAMENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La testosterona es una hormona sexual esteroidea del grupo andrógeno que en el caso de los hombres es producida en los testículos [4] La función testicular es controlada por el eje hipotálamo-hipófisis, tal y como se observa en la figura 1.

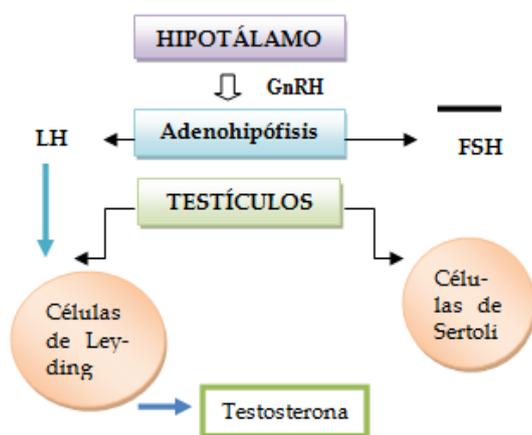


Fig. 1. Eje hipotálamo-hipófisis

El hipotálamo libera de forma pulsátil la GnRH que estimula la producción por la adenohipófisis de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) [5]. Esta última hormona es la encargada de estimular, a su vez, la producción de testosterona por parte de las células de Leyding del testículo [4].

Así, partiendo de la fisiología hormonal masculina, fármacos como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona o los agonistas de la GnRH alteran la regulación hipotálamo-hipofisaria testicular produciendo una serie de efectos en el sujeto.

## 2.2 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA Y ACETATO DE CIPROTERONA

Los acetatos de medroxiprogesterona y de ciproterona son antiandrógenos esteroideos (ver figuras 2 y 3) del grupo de las progestinas que tienen un doble efecto. A nivel periférico, interfieren en la activación de los receptores androgénicos y, a nivel central, impiden la liberación de gonadotropinas [6]

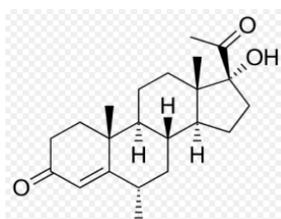


Fig. 2. Medroxiprogesterona

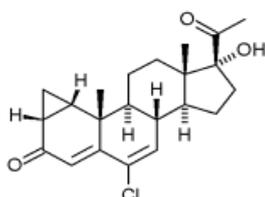


Fig.3 Ciproterona

Así, estos antiandrógenos impiden la unión del andrógeno natural testosterona con su receptor específico mediante una inhibición competitiva. De este modo, los antiandrógenos se colocan en el lugar de los andrógenos e impiden la activación del receptor androgénico [6]. Asimismo, inhibe la secreción de las gonadotropinas (LH y FSH) en la adenohipófisis, lo que resulta en una disminución de la testosterona plasmática [7]

En EEUU el compuesto más utilizado como medida de "castración química" es el acetato de medroxiprogesterona, comercializado por la compañía Pfizer bajo el nombre comercial de Depo-Provera. En cambio, en Europa se ha optado mayoritariamente por el acetato de ciproterona [1]

## 2.3 AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE GnRH.

Frente a los mencionados acetatos, otro de los tratamientos farmacológicos que se están empleando en el tratamiento de la delincuencia sexual es la terapia hormonal mediante agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de las gonadotropinas, medicamentos que reducen la cantidad de testosterona producida por los testículos.

Los agonistas de la GnRH (Ej. leuprolide, goserelina) actúan a nivel del eje hipotálamo-hipófisis. Inicialmente producen una estimulación de la GnRH aumentando la producción de testosterona. Posteriormente, esa estimulación sostenida provoca una desensibilización de los receptores hipofisarios de la GnRH produciéndose una inhibición de la LH y de la secreción de testosterona [8]

Por su parte, los antagonistas de la GnRH (Ej. Abarelix, Degarelix) se unen de forma directa a los receptores hipofisarios mediante inhibición competitiva, bloqueando la activación del receptor y, por tanto, la síntesis de testosterona.

## 2.3 EFECTOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Finalmente, es importante tener en cuenta que, en el hombre adulto, la testosterona no solo está involucrada en el funcionamiento de las glándulas sexuales y mantenimiento de los caracteres sexuales masculinos [4], sino que cumple otras funciones importantes.

Lo que se pretende con la castración química es reducir los niveles de testosterona, produciendo una reducción de la libido y, por tanto, un control de los impulsos sexuales. No obstante, además de disfunción eréctil y disminución de la libido, estos tratamientos tienen múltiples efectos secundarios.

Lo cierto es que unos determinados niveles de andrógenos son requeridos para la salud de los huesos, un importante número de cuestiones metabólicas, actividad de las glándulas sebáceas de la piel, humor o para la eritropoyesis [9]. Por tanto, una reducción importante de los niveles androgénicos pueden llevar a problemas como osteoporosis, alteraciones del humor, o hiperhidrosis.

Por otro lado, los propios medicamentos generan efectos secundarios como es el caso de los agonistas, que producen alteraciones en la presión arterial, intolerancia a la glucosa o fallo cardíaco. O el acetato de ciproterona que genera toxicidad cardiovascular y hepatotoxicidad. Precisamente, dicha hepatotoxicidad ha valido a la FDA americana (Food and Drugs Administration) para denegar la aprobación del uso de dicho medicamento en el país.

### 3. CONCLUSIONES

Sin duda, la castración química no está exenta de controversia, siendo muchas las voces que se alzan tanto a favor como en contra de este polémico método. Lo cierto es que son muchos los interrogantes que plantea esta práctica, especialmente, en relación a su eficacia y la posible conculcación de los derechos de los reclusos sujetos a tratamiento.

En lo que respecta a su eficacia, me gustaría señalar que la delincuencia sexual no es homogénea, existiendo agresores sexuales que presentan parafilias y agresores que no las presentan. Así, estos tratamientos farmacológicos parecen haber arrojado ciertos resultados en agresores aquejados de parafilias, reduciendo la intensidad de fantasías y deseos sexuales patológicos y fomentando el autocontrol. No obstante, cuando entran en juego otras variantes como es el deseo de poder o de someter, la ausencia de determinados valores o el desprecio a bienes jurídicos fundamentales como la dignidad o la libertad sexual, se pone en entredicho la efectividad de este tipo de prácticas.

Asimismo, considero importante destacar la necesidad de colaboración del paciente así como de terapias psicosociales para aumentar la eficacia del tratamiento pues, como hemos señalado, no se pueden reducir estos comportamientos a un mero sustrato biológico.

Por otro lado, vemos cómo en Europa se ha optado por acoger estas prácticas pero siempre con carácter voluntario. Esta voluntariedad parece consecuente con el Convenio Europeo de Derechos Humanos pues entiendo que una decisión de tal magnitud debe ir precedida de un consentimiento informado por parte del recluso, de modo que pueda decidir sobre la administración de los fármacos conociendo las condiciones y consecuencias de su aplicación. De lo contrario, nos encontraríamos ante un tratamiento médico coactivo, conculcándose el derecho a la salud, la libertad y al libre desarrollo de la personalidad del sujeto.

Comprobamos así, cómo las terapias anti-androgénicas contra la delincuencia sexual se convierten en una manifestación más de la tensión dialéctica existente entre la garantía de las libertades individuales y la exigencia de seguridad ciudadana, gestando el caldo de cultivo de una cuestión en la que, sin duda, el debate está servido.

### Referencias

- [1] A.T. Carazo Johanning, M. Roig Torres et al, "Tratamiento penal de la delincuencia sexual", Ed. Tirant lo Blanch, pp 151-155. 2014
- [2] S.F. Berlin, "Sex offenders treatment and legislation". The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law. Volume 31, Number 4, 2003.
- [3] W. Correa, "la castración química como pena aplicable en delitos sexuales contra menores", 2016.
- [4] J. L. Arrondo. "Fisiología hormonal masculina". Asociación Española de Urología.
- [5] E.J.D. Armaza Armaza, "El tratamiento penal del delincuente imputable peligroso" Tesis doctoral. Universidad del País Vasco, pp 389-394. 2011
- [6] J.C Arroyo-Kuribreña, E. Soto-Vega et al, "Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura". Revista mexicana de urología, pp 185-189. 2012
- [7] M.P. Ruiz, M.S. Leira Permuy, "Manual de bases biológicas del comportamiento humano" pp 163-168. 2012
- [8] P. Pronzato, M. Rondini. "Homonotherapy of advanced prostate cancer", Department of Oncology, Felettino Hospital, La Spezia, Italy. 2005
- [9] E.J. Giltay, L.L.G. Gooren, "Potencial side effects of androgen deprivation treatment in sex offenders". The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law. Volume 37, Number I, 2009.

**Ángela Rodríguez de Lara.** Estudiante de 5º curso del Doble Grado en Derecho y Criminología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).



# Técnica novedosa para la detección del consumo de cocaína en huellas dactilares

Paula Vegas García

**Resumen**— Científicos de la Universidad de Surrey del Reino Unido han puesto a punto un nuevo método para la detección del consumo de cocaína en huellas dactilares. Se trata de un método de detección cualitativo y no invasivo que permite el análisis de 1 muestra en 4 minutos sin ser necesaria una preparación previa de ésta.

**Palabras Claves**— Cocaína, Huella dactilar, *Paper Spray Mass Spectrometry*



## 1. INTRODUCCIÓN

La demostración de la presencia de sustancias ilícitas en el organismo está al orden del día. Normalmente, para dicho propósito se recogen tanto muestras de orina como de sangre. La problemática recae en que dichas muestras biológicas no son rápidas de recoger, tienen un peligro biológico inherente y deben ser mantenidas y transportadas en unas determinadas condiciones para su adecuada preservación. En contraste, el estudio del uso de huellas dactilares para la detección de determinadas sustancias de interés en las ciencias forenses está en auge, dado que la reducción de la problemática asociada en el muestreo es considerable.

Actualmente las muestras suelen ser analizadas mediante alguna de las siguientes técnicas, espectroscopia, detección basada en anticuerpos o espectrometría de masas, siendo esta última de mayor utilidad en relación a las ciencias forenses. La espectroscopia y los métodos basados en anticuerpos son técnicas no selectivas, es decir, no realizan una detección selectiva entre los diferentes analitos de interés en huellas dactilares. Por otro lado, diferentes métodos de espectrometría de masas requieren de una lenta preparación de las muestras y la comercialización de un test conllevaría un alto coste económico. Cabe añadir que todas estas técnicas tienen una desventaja en el análisis de huellas dactilares, dado que después de tomar la huella no permiten visualizarla, impidiendo la identificación [1].

Dentro de los tipos de espectrometría de masas, el MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*) sería de utilidad para el análisis de huellas dactilares, pues posee múltiples ventajas tales como la rapidez en el análisis y la captura previa a éste de los detalles de las crestas papilares características de cada huella, sin embargo, los costes del equipo son elevados [1].

En la actualidad, algunos de los estudios en química forense se centran en mejorar los métodos de detección existentes basados en la espectrometría de masas. Entre estos estudios se puede incluir el desarrollado por científicos de la Universidad de Surrey y que damos a conocer en este artículo.

## 2. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

### 2.1. ¿En qué consiste?

La espectrometría de masas (MS) es una técnica analítica que proporciona información de la masa molecular de las moléculas presentes en una muestra, sin ser necesario realizar una separación previa de ésta. La información que se obtiene puede ser cualitativa, es decir, tan sólo nos informa de la presencia de ciertas moléculas en la muestra; o cuantitativa, lo que no sólo nos permite determinar las moléculas presentes, sino que también nos aporta información sobre la concentración en la que están presentes estas moléculas en la muestra (para ello es necesario saber exactamente la cantidad de muestra que se analiza).

Para que la espectrometría de masas se lleve a cabo es necesario ionizar la muestra en estado gaseoso, es decir, las moléculas que la forman se tienen que volatilizar y convertir en iones (átomos o conjuntos de átomos cargados positiva o negativamente debido a la pérdida o captación de electrones). Existen diferentes tipos de espectrometría de masas en función del método que se utilice para ionizar la muestra. La elección de un método u otro depende de la naturaleza de la muestra a analizar y de lo que se pretenda detectar al realizar el análisis.

Una vez formados los iones éstos deben atravesar un analizador de masas, en el que se separan en función de su relación masa/carga ( $m/z$ ). Como consecuencia, unos iones, los que tengan una relación  $m/z$  menor, se moverán más rápido y llegarán antes al detector, mientras que los iones más pesados y con menor carga tardarán más en ser detectados. De esta manera, desde el detector se generan señales que se registran en forma de espectro de masas, en el que se muestra la abundancia relativa de las señales en función de su relación  $m/z$  (Figura 1). A partir de esta información se puede determinar la masa molecular y la concentración de las diferentes moléculas que forman la muestra analizada.

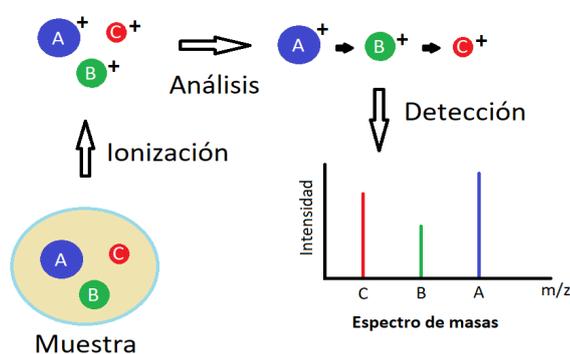


Fig. 1. Esquema general del funcionamiento de la MS

## 2.2. Paper Spray Mass Spectrometry (PS-MS)

El análisis de muestras en condiciones ambientales conllevó una simplificación del proceso de preparación de la muestra y una reducción del tiempo requerido para el análisis, suponiendo una revolución en el campo de la espectrometría de masas [2]. Esto conllevó a la aparición de un gran número de técnicas de ionización, entre las que se encuentra la "Paper Spray Ionization". Esta técnica de ionización se basa en la aplicación de la muestra sobre la superficie de un papel triangular humedecido con un disolvente prático (capaz de ceder protones o formar enlaces de hidrógeno). Éste se sitúa en la entrada del espectrómetro a una distancia de entre 3-5mm y se le aplica un voltaje, lo que hace que la muestra se eluya a través del papel, ionizándose al llegar a la punta de manera que los iones formados pueden ser analizados en el espectrómetro (Figura 2) [3].

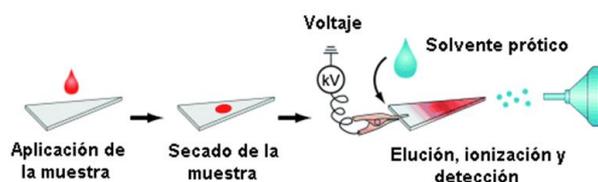


Fig. 2. Esquema del análisis de una muestra de sangre mediante PS-MS. Modificado de [4]

## 2.3. Beneficios y problemas de la PS-MS

Uno de los beneficios de la PS-MS es que se puede acoplar a espectrómetros portátiles, lo que la hace una técnica atractiva para las ciencias forenses [3], [5]. Existen diversos estudios en química forense que han utilizado esta técnica. En 2014, se desarrolló un método para cuantificar 6 drogas diferentes en 2 minutos, con una preparación mínima de la muestra y utilizando una única gota de sangre que se deja secar [6]. En 2015, se identificaron 5 cannabinoides en muestras sólidas como polvo a granel y en muestras líquidas como sangre y orina, alcanzando límites de detección de 2 ng y 10ng/mL respectivamente [7]. Además, en ese mismo año se desarrolló un método para analizar tintas en documentos [8].

La problemática al analizar la huella dactilar mediante PS-MS recae en que las dimensiones del papel (típicamente de 8mm<sup>2</sup>) son demasiado pequeñas para poder abarcar la huella dactilar en su totalidad. Por ello, C. Costa y colaboradores [1] han diseñado una adaptación de la técnica de PS-MS usando triángulos de papel de mayores dimensiones (168 mm<sup>2</sup>). El método permite la detección de determinados compuestos en huellas dactilares mediante PS-MS, así como la previa captura de los detalles de las crestas papilares características de cada huella [1].

## 3. DETECCIÓN DE DROGAS A PARTIR DE HUELLAS DACTILARES

### 3.1. ¿En qué consiste el estudio?

El estudio realizado por científicos de la Universidad de Surrey del Reino Unido consiste en la demostración de la utilidad de la técnica PS-MS para la detección del consumo de cocaína y otros dos analitos en individuos a través de la huella dactilar. Para ello se tomaron muestras (saliva y las 10 huellas dactilares) a 16 personas ingresadas en una clínica de rehabilitación y que habían consumido droga en las últimas 24 horas, utilizando diferentes procedimientos [1].

Un primer grupo debía limpiarse las manos antes de la toma de muestras con toallitas sin alcohol, llevar puestos guantes de nitrilo durante 10 minutos (para favorecer la sudoración) y tocarse la cara y frotar los dedos antes de depositar las huellas en el papel triangular que incluía un estándar interno. Un segundo grupo debía llevar a cabo el mismo procedimiento, lavándose antes las manos con agua y jabón. Un tercer grupo debía realizar también el mismo proceso que el primer grupo, pero sin tocarse la cara. Por último, un cuarto grupo, se utilizó para observar la eficacia de la técnica de PS-MS si previamente se habían capturado los detalles de las crestas papilares mediante el tratamiento del kit de muestreo con nitrato de plata y la posterior exposición a luz ultravioleta durante 5 minutos [1].

Además, se tomaron muestras de 2 huellas dactilares de 40 personas de las que se desconocía si eran consumidoras a modo de determinación de la concentración de referencia en la población real [1].

Con el fin de asegurar la calidad del revelado de las huellas dactilares y que este fuera homogéneo se utilizó como soporte una balanza de cocina para conseguir una misma presión.

Finalmente, se dejó secar la muestra al aire y se analizó mediante un procedimiento similar al que se muestra en la Figura 2 [1].

### 3.2. ¿Cuáles son los resultados del estudio?

El método permite la detección de los analitos de estudio mediante cualquiera de los tres procedimientos. De todas las muestras tomadas, una de ellas no pudo ser analizada y con otra hubo discrepancias respecto a los resultados arrojados por la saliva, dando negativo en cocaína en el análisis de ésta. Sin embargo, el testimonio del paciente y el informe de La Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen [9], que menciona que el abanico de detección para el sudor es más amplio que para la saliva, dan credibilidad al resultado obtenido por PS-MS.

En definitiva, el análisis de 239 huellas dactilares resultó en un índice de detección fue del 98.7 % y la tasa de falsos positivos del 2.5 % (basado en una sola huella). Además, el método permite una cierta capacidad de discernir cuantitativamente entre diferentes huellas dactilares. También se demostró la compatibilidad con la previa revelación de las crestas papilares, dado que, aunque la sensibilidad del método se ve reducida, la detección cualitativa de los analitos aun es posible.

## 5. CONCLUSIONES

Este nuevo método de detección de consumo de cocaína, frente a los métodos actuales para la detección de drogas, aporta una mayor higiene y salubridad, en el sentido de que se eliminan los riesgos biológicos que pueden ocasionar otro tipo de muestras como la sangre, además de un manejo más simple y rápido tanto en la fase analítica como a la hora de gestionar los residuos. En cuanto a los costes de los equipos resulta más barato. Pero sin duda, una de las características más relevantes que aporta la PS-MS en el ámbito forense es poder garantizar la trazabilidad de la muestra, impidiendo su falsificación o problemas derivados de la cadena de custodia.

## REFERENCIAS

- [1] C. Costa et. al., "Rapid, Secure Drug Testing Using Fingerprint Development and Paper Spray Mass Spectrometry," *Clin. Chem.*, vol. 63, no. 11, pp. 1745-1752, Oct 2017.
- [2] R.G. Cooks, Z. Ouyang, Z. Takats and J.M. Wiseman, "Detection Technologies. Ambient mass spectrometry," *Science*, vol. 311, no. 5767, pp. 1566-1570, Mar 2006.
- [3] E. Domingos et.al., "Paper spray ionization mass spectrometry applied to forensic chemistry - drugs of abuse, inks and questioned documents," *Anal. Methods*, vol. 9, pp. 4400-4409, Jun 2017.
- [4] H. Wang, J. Liu, R.G. Cooks and Z. Ouyang, "Paper spray for direct analysis of complex mixtures using mass spectrometry," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 49, no. 5, pp. 877-880, 2010.
- [5] L. Li, T. C. Chen, Y. Ren, P. I. Hendricks, R. G. Cooks and Z. Ouyang, "Mini 12, Miniature Mass Spectrometer for Clinical and Other Applications - Introduction and Characterization," *Anal. Chem.*, vol. 86, no. 6, pp. 2909-2916, Mar 2014.
- [6] R.D.Espy et. al., "Paper Spray and Extraction Spray Mass Spectrometry for the Direct and Simultaneous Quantification of Eight Drugs of Abuse in Whole Blood," *Anal. Chem.*, vol. 86, no. 15, pp. 7712-7718, Jun 2014.
- [7] Q. Maet.al., "Rapid analysis of synthetic cannabinoids using a miniature mass spectrometer with ambient ionization capability," *Talanta*, vol. 1, no. 142, pp. 190-196, Sep 2015.
- [8] P. S. Ferreira, D. F. A. Silva, R. Augusti and E. Piccin, "Forensic analysis of ballpoint pen inks using paper spray mass spectrometry," *Analyst*, vol. 140, no. 3, pp. 811-819, 2015.
- [9] UNODC. Guidelines for testing drugs under international control hair, sweat and oral fluid. New York, 2014.



**Paula Vegas García**

Estudiante de cuarto curso del grado en Criminología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# The Development Process of a Video game

Víctor Martinelli Rodríguez

Summary—The development process of a game is a very difficult and troublesome process that requires several teams of people to complete. Each team is assigned a specific task inside the development of the game such as programming or testing the game in search for bugs. However, even before a single line of code is written, many things are decided regarding the development of the game and even after it's release to the public, the game studio still must work on the game. In this article, we will be explaining everything that goes into the development process of a video game.

Keywords— Video game, Development, Roles, QA.

## 1. INTRODUCTION

In the last two decades, videogames have gotten a lot more complex with their design and conception. For example, during the 70s when the Atari 2600 was first released, the games at that time were simple because the cartridges for the console only had **4KB of memory** in them and the system had **128 bytes of RAM** [1]. These kinds of limitations made developers come up with simple graphics, simple sound effects and clever techniques to optimize the small space that the cartridges and the console had. It is also worth noting that it was very common during those days for the whole game to be made by a single person and not a team of developers. Nowadays, AAA games or even an indie game requires a graphics artist, a sound engineer, several programmers and more. This is due to two facts, first people demand more realistic looking games and secondly, the fact that computers are getting more and more powerful every year, thus making more advanced games possible. This forced developers to create entire teams of people dedicated to make a single part of the game such as level design or even beta testers. It also meant that developers had to spend a lot more money and time to develop their product. For instance, the development cost for Destiny, a 2014 game made by Activision, was **\$140 million** [2], while the development cost for E.T. the Extra-Terrestrial, an Atari 2600 game made in 1982 by Atari, was **\$22 million**. [3]

## 2. PRE-PRODUCTION

### 2.1. Game Pitch

**Here is where the basic concept of the game is decided.**

The plot of the game doesn't need to be complicated to be good. Take for example Pac-Man, a game where you collect pellets to advance to the next level while avoiding ghosts. This doesn't mean that games with an elaborated plot are not popular either. An example of this is Heavy Rain, a story-driven game narrated from 4 different characters' perspectives in which they must solve the case of The Origami Killer. The game pitch doesn't need to be long either, just "the big picture" as it were of the game.

After the basic idea of the game has been decided (or approved in the case of a video game company), the game's development moves on to the next phase.

### 2.2. Game Design

This consists of describing the game in more detail such as the game's genre, setting, story and gameplay mechanics. Some instances also include concept art, which is a piece of illustration used to give an idea of how something is going to look in the finished product. It's also very important to have all the aspects of the game well thought out before moving into the production stage. Otherwise, you would be wasting company resources by having entire teams of people not being able to do anything because your game still has flaws in it's basic design. Even though it's important to have a well-designed game, it is also frequent that developers shift ideas during development of the game due to things like system limitations or having redundant mechanics in the game.

### 2.3. Prototypes

In this phase, they are used to represent the most important mechanics in the game, test new ideas that may come up during pre-production and mostly to **make sure that the core gameplay of the game is appealing to consumers**. These prototypes are often made very quickly and with little testing time, so they are almost certain to include bugs.

## 3. PRODUCTION

### 3.1. Graphics

Many developers focus most of their resources into this category, but the truth is that **having a good-looking game doesn't mean that the game is also good!** It adds more to the game, but it certainly doesn't make it instantly good. One prime example of this is Minecraft, a game that has simple graphics but with infinite gameplay possibilities since you can basically build anything you want. There are many graphic styles available, and they range from 2D, 3D and even an Isometric View. But what they all have in common is that they all start with rough sketches or concept art as an inspiration for later stages where they are given life through models or sprites.

### 3.2. Level Design

One important thing to take note of is that **if the levels are not fun, it is almost certain that the game will not be successful**. The levels of a videogame must keep the player entertained with a challenge without being overly difficult, and they don't need to be too long either or they will bore the player. It is also worth noting that each level of the game must be unique and fun for the player, and not a simple rehash of a previous one. It is also recommended to have a tutorial level at the start to teach the players the mechanics of the game and get them used to the game's controls.

### 3.3. Music and Sound Effects

**The game's music needs to be representative of the tone, genre and the current event inside the game** because otherwise, the player will not feel immersed into the gameplay and could possibly remember the game for its bad choice of music. A common technique used in some games is to first make the level and then make the music around the level depending on how the level plays. It is very common nowadays to have this part of the development of the game be outsourced to some professional music studios or use royalty free music if it's not a big developer with a big budget.

Another important part of a game's audio is its sound effects. Sound effects aren't as important as other aspects of a game, but they need to be believable of what the game is trying to represent. For instance, in a shooter, the sound effects for the guns must be realistic enough so that the player is immersed in the gameplay of the game, where in a platformer, the sound effect for jumping can be chosen more freely.

### 3.4. Programming

**This is one of the most important things of any video game** because if the game has a lot of bugs in it, the game will fail for sure. Normally made up of several people, the programmers of a game have the task of implementing the features demanded by the other teams of the project into the game. The programmers normally have the short end of the stick since they must figure out how to implement what they are told to. For instance, the game director may explain what feature they want for the programming team to implement such as, "I want the player to be able to hold up to 4 items in their inventory," but the programmer must interpret what the rest of the team wants and transform that into code. For example, "to solve this what I need is an array of 4 elements where every position represents an element that a player can hold." One important note about programming is to **never rush the coding of a video game** as this will cause the game to be very buggy and barely playable in the end.

### 3.5. Debugging and Testing

**Debugging and coding the videogame are the two most important aspects of any videogame.** In this stage of production, the game's development team plays the product while trying to find glitches or flaws in its gameplay. Normally for this task the company has a team of beta testers, a group of people that play the game to find any bugs or things that they didn't enjoy within the game. When the testers find something that they didn't enjoy or a bug, it is reported back to the designers of the game so that they can analyze it and try to solve it. One common technique used during this phase is to "try to break the game," which consists of playing the game to see if there are any hidden flaws. For example, what would happen if a player is killed by an enemy and reaches the goal of the level at the same time? Or what if the player is killed by two enemies at the same time? These are some of the ways a beta tester should try to test the game. It is also important to note that **no company should cut games resources that are directed towards the debugging of the game**, as this can cause the final product to be very buggy and ultimately fail. One prime example of this is one of the games mentioned in the introducing segment of this article, E.T. the Extra-Terrestrial. This Atari 2600 game is praised as possibly the worst videogame of all time due to the fact that the game was made in only 5 weeks [3] time by a single person, so he didn't have enough time to test game and was forced to keep the gameplay to a bare minimum. Therefore, it isn't surprising that the game was a huge failure due to the fact that, aside from other problems, it had a massive bug in which the player was stuck in a hole that he couldn't escape from without having to reset the console and start from the beginning again.



Fig. 1. Famous bug in E.T. the Extra-Terrestrial in which the player is stuck indefinitely inside a hole.

## 4. POST-PRODUCTION

### 4.1. Updates & Patches

This is a phase that was only available a decade ago since previous games didn't have any maintenance because it would have been very difficult to fix a bug in a physical copy of a game without the use of the Internet. However, some developers have done this with some releases in certain regions. For example, the American version of Pokémon Red had a bug in a certain city of the game that allowed the player to obtain Pokémon that could only be available through trading or even obtain glitch Pokémon [4]. This bug was fixed however, in some later European releases of the game [5].



Fig. 2. An example of the Pokémon that the player can encounter using the Old Man glitch in Pokémon Red.

Another way developers fixed bugs in their games was by patching later copies of the game.

Nowadays with the use of the internet, developers can now release a patch for it's game that any player that has a copy of the game can download an apply. Many times these patches are for fixing some bugs inside the game or even sometimes include new features that the players suggested. However, many developers have misused this feature by shipping incomplete games that they have claimed to fix later with a patch [6]. This was done in order to finish the game faster and then earn quick money with an unpolished game that they would supposedly fix once the consumer had bought the product. One of the most common ways that developers have successfully worked on a game during post-production is once they have collected enough player reports about bugs in the game, they start working on fixing them by releasing a patch that fixes as many bugs as possible.

## 5. CONCLUSIONS

The development of a game can be a very lengthy and costly process. It requires many hours of work, many people, plenty of time and a large amount of resources just to make a reasonable final product, so developers should be ready to assume the high cost of making a game. Sometimes it has even been the cause of the bankruptcy of a game studio. Such is the case of 3D Realms and the game Duke Nukem Forever. While the game was still in "development hell" for 12 years after being originally announced in 1997, the game developer 3D Realms had closed due to a lack of funds caused by the game's development cost [7]. A year later, the game development shifted to Gearbox Software and the game was finally released after 15 years in development in 2011 only to be received with negative reviews. From what we have learned, no project should be rushed to meet a release date or skimped on with very few resources like E.T the Extra.Terrestrial or spend 15 years in development hell like Duke Nukem Forever. The development of a game should take long enough to make a quality product that the player will enjoy playing.

## REFERENCES

- [1] Atari 2600 Hardware Specifications: <http://problemkaputt.de/2k6specs.htm>
- [2] Bungie-Activision contract about Destiny: <http://documents.latimes.com/bungie-activision-contract/>
- [3] Interview with Howard Scott Washew, the man who single-handedly programmed ET the Extra-Terrestrial in just 5 weeks: <http://www.avclub.com/article/howard-scott-warshaw-13912>
- [4] How to perform the Old Man glitch in Pokémon Red and Blue: <http://kotaku.com/how-to-do-the-missingno-glitch-in-pokemon-red-and-blue-1761583087>
- [5] The Cutting Room Floor page about Missingno: [https://tcrf.net/Pok%C3%A9mon Red and Blue/MissingNo](https://tcrf.net/Pok%C3%A9mon%20Red%20and%20Blue/MissingNo)
- [6] "Screwup means Assassin's Creed Unity's patch is the 40GB full game on Xbox one": <http://www.polygon.com/2014/12/17/7407869/assassins-creed-unity-glitch-broken-problems-xbox-one-patch>
- [7] Duke Nukem developer goes bust, Veteran game developer 3D Realms has closed down because of lack of funds: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/technology/8037688.stm>



Víctor Martinelli Rodríguez. Second-year student in Computer Engineering in Information Systems.

# Metodologías de desarrollo en videojuegos

Manuel Ridao Pineda

Resumen— En este artículo se explica de manera generalizada cómo se aborda el desarrollo de un videojuego desde un punto de vista del desarrollo software, y en qué se diferencia este de el desarrollo software tradicional y otros medios audiovisuales.

Palabras Claves— Desarrollo, Videojuegos, Software, Audiovisual, Metodología, Diseño, Roles, Fases.

## 1. INTRODUCCIÓN

Es fácil pensar en que la producción de un videojuego es similar a la de un producto de entretenimiento audiovisual, como una película o una serie de animación. Sin embargo, esta comparación no podría estar más lejos de la realidad, ya que el componente que diferencia a un videojuego de otros medios audiovisuales es la interacción con el consumidor, y esta se consigue mediante software.



Figura 1. Desarrollo de un videojuego

No obstante, sí que es cierto que el desarrollo de un videojuego es un procedimiento multidisciplinar, y sufre una fuerte influencia por parte de los componentes audiovisuales. Por lo tanto, es necesario tenerlos muy en cuenta en el proceso de desarrollo.

## 2. FASES EN EL DESARROLLO DEL SOFTWARE EN UN VIDEOJUEGO

Existen tres fases en el desarrollo del software para un videojuego tradicional[1]

### 2.1. Pre-producción

La etapa de preproducción en el desarrollo de un videojuego equivale, en rasgos generales, a las etapas de toma de requisitos y análisis en el desarrollo del software tradicional. En el desarrollo de videojuegos triple-A[2], el cliente y el usuario final no son la misma persona: generalmente, el cliente es la empresa distribuidora[3] que financia y comercializa el proyecto, y va a tener una fuerte influencia durante todo el proceso creativo, mientras que los usuarios finales ejercerán una mayor o menor influencia (esta

varía caso por caso) en las etapas finales del proyecto.

En esta etapa de preproducción, los diseñadores preparan un documento de diseño de videojuego (GDD, por sus siglas en inglés: *game design document*), donde queda reflejado todo lo relacionado con el concepto del videojuego, desde su visión artística, *gameplay* y modelo de negocio. A diferencia de los documentos usados en desarrollo software tradicional, como, por ejemplo, los casos de uso o el modelo de dominio, el GDD es un documento vivo, que cambia a medida que se avanza en el desarrollo, y se da por finalizado junto con este.

### 2.2. Producción

En la etapa de producción, todos los equipos involucrados en el proyecto trabajan para desarrollar el videojuego. Aunque normalmente cada equipo trabaja de manera independiente y van entregando los *assets*[4] a medida que los van finalizando, es necesario un elevado grado de comunicación y coordinación, que es aportada por los colaboradores de la distribuidora y los diseñadores de *gameplay*.

### 2.3. Post-producción

Una vez finalizado el desarrollo principal del videojuego, es necesario completarlo con una detallada etapa de refinamiento, donde, principalmente, se buscan y solucionan todos los bugs y desequilibrios que presente el juego. Además, se intensifica la promoción del producto y se preparan los contenidos extra en caso de que los haya.

## 3. METODOLOGÍAS

El desarrollo de videojuegos es un campo menos maduro que el desarrollo de software tradicional, por ello, no existe una metodología estándar que se emplee en todos los casos. Generalmente, se emplean combinaciones de metodologías de desarrollo tradicionales, que cada compañía ha evolucionado y adaptado a sus necesidades[5].

### 3.1. Metodología en cascada

Es prácticamente imposible saber si un concepto de juego será o no entretenido sin haberlo probado antes. Por ello, en general, el modelo en cascada es desaconsejable en el desarrollo de videojuegos. Esto se debe a la naturaleza experimental del procedimiento: los diseñadores de *gameplay* deben experimentar con el producto para encontrar

trar un punto en el que este sea innovativo y entretenido. No tiene sentido seguir desarrollando un concepto de juego que ha resultado no llegar a los niveles de entretenimiento que se esperaban. Por ello, es necesario contar con una versión jugable del producto lo antes posible para poder probarlo, algo que el método en cascada no favorece.

No obstante, sí que es posible aplicar el método en cascada en situaciones en las que se está trabajando con una fórmula ya probada, como en una secuela a un título ya existente, o bajo un contrato que estipula fechas límites y presupuestos rígidos[6].

### 3.1. Metodologías ágiles

Según Bates[5], las metodologías ágiles son más útiles en proyectos donde los requisitos no están entendidos del todo desde el principio, nuevas tecnologías deben ser creadas, y el cliente quiere estar involucrado estrechamente en el proceso de desarrollo. Estos casos describen perfectamente al proceso de creación de un videojuego partiendo desde cero. La idea principal de las metodologías ágiles aplicadas a videojuegos es crear un prototipo lo más rápido posible, que permita probar el juego lo antes posible, refinando lo que gusta y desechando lo que no, mediante una organización del trabajo en iteraciones. En la Figura 2[7] puede verse un ejemplo de un prototipo para el videojuego *Starcraft*[8], creado con los *assets* y el motor gráfico del anterior juego de la compañía, *Warcraft II*[9].



Figura 2: Prototipo de Starcraft

Basándose en el prototipo que haya creado al inicio de cada iteración de trabajo, se añaden funcionalidades y *assets* de manera acumulativa, hasta que se haya completado el proyecto. De este modo, el equipo diseñador y productor se involucran de manera más cercana en el proceso, y toman decisiones junto con el equipo desarrollador.

Cada prototipo debe tener un ciclo de desarrollo, con requisitos funcionales, un plan para implementarlos, y una

fecha límite. Además, es conveniente que el equipo desarrollador planee reuniones para facilitar y agilizar la coordinación, y controlar los desafíos que vayan surgiendo.

## 5. CONCLUSIONES

Un videojuego es un proyecto de software complejo y multidisciplinar, y hay videojuegos desarrollados por equipos de todos los tamaños, desde una sola persona a varias centenas. Además, es un área de trabajo relativamente moderna, volátil y en constante cambio, y muy dependiente de la tecnología hardware del momento. Por lo tanto, es prácticamente imposible elegir un método de desarrollo tradicional que se adapte apropiadamente a todas las situaciones. Aun así, a la hora de comenzar a desarrollar un videojuego, es imprescindible contar con cierto grado de planificación, ya que, ante todo, la creación de videojuegos es un negocio, que no puede sobrevivir si no se cumplen las fechas límites y los presupuestos establecidos.

## REFERENCIAS

- [1] R. Edwards, "The Game Production Pipeline: Concept to Completion", *IGN*, <http://www.ign.com/articles/2006/03/16/the-game-production-pipeline-concept-to-completion?page=1>. 2006.
- [2] Definición de Triple A, *GamerDic, Diccionario online de términos sobre videojuegos y cultura gamer*, <http://www.gamerdic.es/termino/triple-a>. 2013.
- [3] Más información en: Wikipedia, "Distribuidora de Videojuegos", *Wikipedia*, [https://es.wikipedia.org/wiki/Distribuidora\\_de\\_videojuegos](https://es.wikipedia.org/wiki/Distribuidora_de_videojuegos). 2016.
- [4] Más información en: Wikipedia, "Assets de videojugos", *Wikipedia*, [https://es.wikipedia.org/wiki/Motor\\_de\\_videojuego#Assets](https://es.wikipedia.org/wiki/Motor_de_videojuego#Assets). 2017.
- [5] B. Bates, *Game Design*. Boston, Massachussets: Thompson Course Technology, pp. 203-234, 2004.
- [6] E. Preisz, "Waterfall Game Development Done Right", *Gamasutra*, [http://www.gamasutra.com/view/feature/181992/waterfall\\_game\\_development\\_done\\_.php](http://www.gamasutra.com/view/feature/181992/waterfall_game_development_done_.php). 2012.
- [7] U64 Staff & Contributors, "Starcraft [PC-Prototype / Beta]", *Unseen64*, <https://www.unseen64.net/2008/04/07/starcraft-pc-prototype-beta/>. 2008.
- [8] Web oficial de *Starcraft* de *Blizzard*. <http://us.blizzard.com/en-us/games/sc/>
- [9] Web oficial de *Warcraft II* de *Blizzard*. <http://us.blizzard.com/en-us/games/legacy/>



Manuel Ridao Pineda recibió el título de Grado en Estudios Ingleses por la Universidad de Sevilla en el año 2014, y el título de Máster Propio en Videojuegos: Guion, Diseño y Programación por la Universidad de Sevilla en 2015. Actualmente, se encuentra cursando tercer curso en el título de Grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide. Aficionado a los videojuegos desde la infancia, y en constante proceso de aprendizaje en su desarrollo.

# La moda del “Cloud” o Nube

Adrián Casado García

**Resumen**—Una introducción sobre que es la nube y los servicios que ofrece a nivel de usuario y empresas. Así como los servicios que se ofrecen y con que costes. La nueva moda de la tecnología.

**Palabras Claves**—Cloud, Servicios, Costes, Seguridad, Comodidad.

## 1. ¿QUE ES EL CLOUD Y QUIEN LO CREO?

Literal, significa Nube. Pero en términos informáticos son servicios ofrecidos en internet. Debido al gran ancho de banda que tenemos hoy en día es posible pasar una gran cantidad de información en apenas unos segundos, por ello ahora es posible.

Este concepto fue inventado en los años 60 por Joseph Carl Robnett Licklider, pero por la carencia de ancho de banda, entre otros, no se ha podido crear hasta hace unos años.

Es una revolución tecnológica ya que facilita muchas acciones cotidianas a nivel diario como usuario y hacen crecer más rápido a las empresas sin tantas restricciones, principalmente como el del capital.

Varias empresas como Google o Apple, principalmente sistemas operativos de nuestros teléfonos nos dan algo de espacio en sus cloud de forma gratuita para algunos servicios.

- Cambiar de teléfono: Ahora cambiamos de teléfono y todas nuestras fotos, contactos, etc, se transmiten a nuestro nuevo móvil con un clic, esto es porque nuestros terminales hacen una copia de seguridad y la restauran en el nuevo.
- Intercambiar documentos: La nube también nos da servicios para pasar cualquier tipo de información a las personas que queramos incluso trabajar al mismo tiempo sobre alguno.

Es un ejemplo el Doc de DRIVE, la nube de Google que muchos estudiantes hacen el trabajo en grupo estando cada uno en su casa.

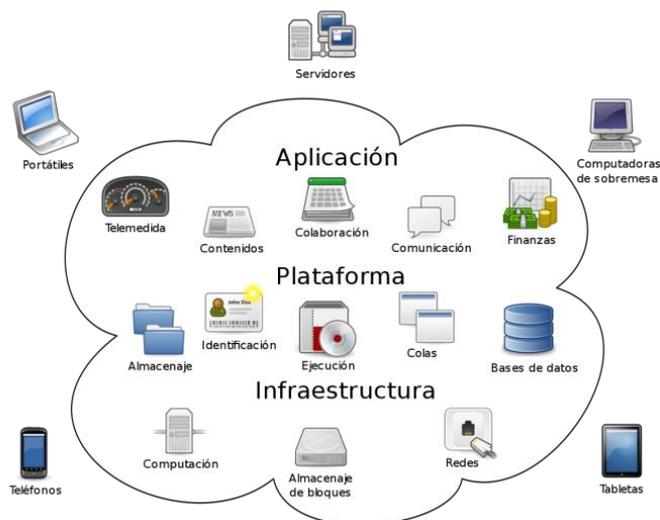


Fig. 1. Esquema de componentes de la nube.

## 2. ¿QUIÉN LO UTILIZA?

### 2.1. Usuarios

Hoy en día todos tenemos un teléfono inteligente o smartphone que cada vez hace más cosas, pero sin darnos cuenta muchos de sus servicios están en la nube.

### 2.2. Empresas

Las empresas contratan una cantidad de servicios bastante considerable, aquellos claro está, que hayan dejado el antiguo servidor que tenían en red interna y se pasen al Cloud.

Principalmente esta dividido en estos servicios.

- SaaS (Software as a Service). La ventaja de utilizar programas que directamente los utilizas sin tener que instalarlo o preocuparte si tu ordenador lo podrá soportar.
- IaaS (Infraestructura as a Service). Ahora en vez de comprar un servidor, alquilas uno con los requisitos que necesites y configurarlo como quieras.
- PaaS (Plataforma as a Service). Es el punto donde los desarrolladores empezamos a tocar y desarrollar nuestras propias aplicaciones que se ejecutan en la nube. En este caso nuestra única preocupación es la construcción de nuestra aplicación, ya que la infraestructura nos la da la plataforma.

### 3. ¿POR QUÉ SE HA PUESTO DE MODA?

#### 3.1. Usuarios

A nivel de usuario simplemente nos lo han ido introduciendo poco a poco dándonos servicios a cambio de utilizarlos en la nube gratuitamente, ya sea en nuestros teléfonos o en cualquier dispositivo con internet.

Nos hemos ido adaptando sin darnos cuentas a ellos ya que nos ofrecen mejor cosas con mayor comodidad y sin preocuparnos de nada más que el servicio que nos dan.

También la ventaja del trabajo cooperativo al mismo tiempo y no volver a perder esas fotos, documentos o canciones con un click han hecho que la mayoría de las personas se pasen a el cloud.

#### 3.2 Empresas

Las empresas son las que más han ganado con esta moda. Principalmente en el ahorro de dinero que les supone tener los mismos servicios o incluso mejorados por menor dinero.

Esto es así ya que alquilan un servidor en la nube donde tienen sus gestiones, si necesitan más requisitos en estos solo hay que aumentarlo con alguna configuración sencilla sin necesidad de tener conocimientos altos de informática.

Así como que ya no necesitan diferentes ordenadores para los diferentes departamentos por las necesidades del trabajo que realicen ya que los programas los son ejecutados en la nube y no son necesarios ordenadores potentes.

Todo esto ahorra a la empresa una gran cantidad de capital que puede invertir en otro lugar haciendo que crezcan más rápido ya que los costes están bajando.

### 4. ¿ES TODO TAN BUENO COMO NOS HACEN CREER?

#### 4.1. Usuarios

Como hemos visto antes todos nuestros archivos se guardan en la nube, pero en realidad todo se guarda en ordenadores que no sabemos su procedencia y estamos mandando toda esta información a través de internet que no va directamente al sitio donde se guardarán, antes hasta llegar a su destino pasará por varios ordenadores más hasta finalmente llegar a guardarse.

Nos dicen que las transferencias son encriptadas y tienen seguridad, pero ya ha habido muchos casos en robos de fotos y chantajes. Estos casos son más comunes de lo habitual y estamos renunciando a nuestra seguridad por una comodidad. Lo que implica que sin darnos

cuenta cualquier persona que sepa nuestro usuario y contraseña tiene acceso a toda la información que hayamos subido a la nube.

#### 4.2. Empresas

En las empresas pasa lo mismo lo que ocurre es que además tienen mucha información sensible de todos sus clientes así como las de la propia empresa.

Si una empresa que tiene un servidor central en la nube y ahí está toda su empresa lo perdiera, literalmente perdería la empresa, pero todo esto ya ha pasado con un escándalo en España y varias empresas cerraron porque perdieron todo.

Todo esto por no seguir manteniendo el servidor en su propiedad física, donde sabemos donde está la información sensible y prescindir de los costos de tener a un informático que se encargue de ello, sino la comodidad de buscar algún proveedor de cloud, alquilar los servicios y olvidarnos de preocupaciones.

### 5. CONCLUSIONES

El Cloud o nube nos ofrece muchos servicios y comodidades que nos hacen el día a día más fácil, ya sea en el ámbito personal o laboral, así como a las empresas tener mayor rendimiento con menor costo, pero debemos tener en cuenta que no debemos de renunciar a tener seguridad por la comodidad.

Hay bastantes cosas que todavía no están muy pulidas y la competencia por las empresas de ser las primeras muchas veces aparcen un poco de lado las desventajas de su producto.

Tenemos que ser más consecuentes de unirnos a las modas porque sean novedosas y creamos que será lo mejor para nosotros. Debemos pensar que servicios en realidad deberíamos utilizar y que información estamos dispuestos a menospreciar su valor ya que esta expuesta a riesgos de ser robada.

### REFERENCIAS

- [1] Ana Muñoz de Frutos. Web Manager TICbeat.com Computerhoy.es <https://computerhoy.com/noticias/internet/que-es-cloud-62460>
- [2] Juan José Alonso Bermejo. Managing Director – Accenture Strategy, Technology Strategy, Spain, Portugal, Israel Lead <https://www.accenture.com/es-es/technology-strategy-index>
- [3] Redacción de Computing. “La empresa española opta cada vez

- más por el cloud”  
<http://www.computing.es/cloud/noticias/1102463046301/empresa-espanola-opta-cada-vez-mas-cloud.1.html>
- [4] Redacción de Computing “Las 50 empresas más innovadoras en la nube”  
<http://www.computing.es/cloud/informes/1101408046301/50-empresas-mas-innovadoras-nube.1.html>
- [5] E-Incorporate 2 “Servicios en la nube para empresas”  
[https://www.youtube.com/watch?v=ZsyxVKC\\_dNM](https://www.youtube.com/watch?v=ZsyxVKC_dNM)
- [6] Tecon Soluciones informaticas “Soluciones cloud y sus ventajas”  
<https://www.tecon.es/soluciones-nube/>
- [7] Genbeta. TXEMA RODRÍGUEZ “Entendiendo la nube: el significado de SaaS, PaaS y IaaS”  
<https://www.genbetadev.com/programacion-en-la-nube/entendiendo-la-nube-el-significado-de-saas-paas-y-iaas>
- [8] El periódico. CARMEN JANÉ. “Un robo masivo de fotos cuestiona la seguridad de la nube”.  
<https://www.elperiodico.com/es/redes/20140902/un-robo-masivo-de-fotos-cuestiona-la-seguridad-de-la-nube-3488433>



**Adrian Casado Gacria** recibió el título de Grado Superior en Administración de Sistemas Informáticos en Red en IES Triana el 2016. Actualmente estudiante de segundo curso del Grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información. Escuela Politécnica Superior de la Universidad Pablo Olavide.

# Dupilumab, una nueva estrategia frente al asma

Andrea Vila-Domínguez

**Resumen**— El asma es una patología respiratoria de carácter inmunológico que afecta a una gran parte de la población a nivel mundial, siendo más prevalente en los países desarrollados. Los tratamientos convencionales se basan en el uso de broncodilatadores, glucocorticoides u otros fármacos antiinflamatorios para los cuales, en la mayoría de los casos, se obtienen resultados positivos. Sin embargo, en determinados pacientes, la enfermedad es de difícil control, por lo que es importante la búsqueda de alternativas que mejoren la calidad de vida de las personas que padecen esta patología. Actualmente se están desarrollando nuevas terapias biológicas, como es el caso del Dupilumab, basado en el uso de anticuerpos monoclonales. Investigaciones recientes avalan los excelentes resultados obtenidos tras la terapia con este novedoso fármaco.

**Palabras Claves**— Asma, anticuerpo monoclonal, dermatitis atópica, interleucina, sistema inmune.

## 1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias, lo que supone una limitación variable del flujo de aire espiratorio. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de una limitación variable en el flujo de aire espiratorio mediante espirometría. El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), el cual es el volumen de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración, presenta un nivel mucho menor en pacientes con asma en relación con pacientes sanos de la misma de edad, lo que sugiere una limitación del flujo de aire. En esta enfermedad respiratoria común se distinguen dos subtipos: asma extrínseca (alérgica) y asma intrínseca (no alérgica). La fisiopatología del asma alérgica se sostiene principalmente por los linfocitos T-helper 2 (Th2), que orquestan y coordinan la respuesta inmune inflamatoria de las vías respiratorias. Esta inflamación es el resultado de múltiples interacciones entre la respuesta innata y la respuesta adaptativa del sistema inmune.

Entre los tratamientos estándares del asma se encuentran: broncodilatadores de acción corta, los cuales deben usarse según sea necesario para el alivio de los síntomas; adición temprana de glucocorticosteroides inhalados como terapia de mantenimiento si los síntomas no están bien controlados; y otros fármacos antiinflamatorios. A pesar de que estos tratamientos estándar presenten una elevada eficacia sobre el control del asma, en algunos casos, no son suficientes para el control de la enfermedad por lo que, los pacientes de difícil tratamiento requieren una medicación más específica [1][2]. Actualmente, las terapias biológicas, como es el caso del uso de anticuerpos monoclonales, se presentan como una alternativa muy prometedora frente a los medicamentos convencionales. El Dupilumab es uno de estos anticuerpos monoclonales

dirigido contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de la interleucina 4 (IL-4) que actualmente está mostrando resultados muy positivos frente a esta patología respiratoria del sistema inmune.

## 2. RELACIÓN ENTRE ASMA Y DUPILUMAB

### 2.1. Papel de IL-4 e IL-13 en la fisiopatología del asma

Las interleucinas IL-4 e IL-13 son citocinas que están notablemente implicadas en muchos aspectos de los cambios inflamatorios y estructurales que caracterizan las vías respiratorias asmáticas [3]. Su papel biológico se basa en la activación de un complejo receptor heterodimérico que consiste en la subunidad  $\alpha$  del receptor IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) y la subunidad  $\alpha 1$  del receptor IL-13 (IL-13R $\alpha 1$ ) [4] que se expresan en linfocitos B, células dendríticas, monocitos/macrófagos, eosinófilos, basófilos, células endoteliales, células epiteliales bronquiales, fibroblastos y células de músculo liso de las vías respiratorias. El mecanismo de acción de IL-13 puede ser inhibido por su unión a la cadena del receptor IL-13 R $\alpha 2$  mediante una autoregulación endógena que limita la actividad de IL-13 [3]. La estimulación del receptor heterodimérico IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha 1$  inicia la activación de múltiples vías de transducción, incluida la tirosina quinasa 2 (Tyk-2) y Janus quinasa 1 (JAK1), que están asociadas con la subunidad IL-13R $\alpha$ . La activación de estos sistemas de transducción induce la activación del transductor de señal y activador de transcripción 6 (STAT6) que se mueve desde el citoplasma al núcleo como se muestra en la Fig. 1, activando la transducción de procesos como el de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K), serina-treonina proteína quinasa y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB). Estos procesos ejercen un papel patogénico clave en el asma puesto que provocan diversos cambios inflamatorios y estructurales que

son típicos que esta compleja enfermedad de las vías respiratorias [5].

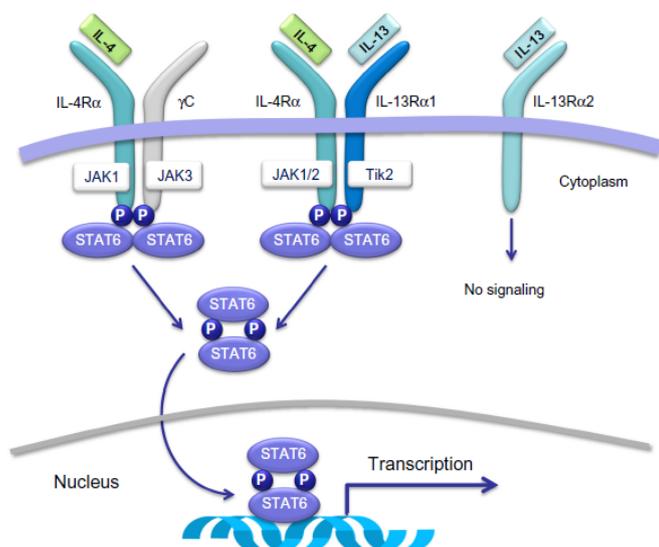


Fig. 1. Receptores de membrana y vías de señalización intracelular activadas por IL-4 y / o IL-13 [3].

## 2.2. Mecanismo de acción del Dupilumab

El Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor  $\alpha$  de la IL-4 completamente humano, que produce la inhibición de la señalización de la IL-4 y la IL-13. Este fármaco inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de de Tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) [6]. Estos procesos son clave en el inicio y el mantenimiento de la respuesta inmune mediada por Th2, por lo que, su inhibición permitirá un control de las patologías asociadas con esta manifestación del sistema inmunológico.

## 3. BENEFICIOS DEL DUPILUMAB

El tratamiento de la patología del asma con este anticuerpo monoclonal presenta ciertas ventajas, frente al tratamiento con los medicamentos convencionales. Entre los diversos estudios llevados a cabo se observaron diferentes beneficios los cuales se presentan resumidos en la Tabla 1. Entre estos se encuentran: (i) Aumento significativo del FEV1 desde el inicio del tratamiento y un aumento muy significativo a partir de la segunda semana; (ii) mejorías notables en el flujo espiratorio máximo (PEF) matutino [7]; (iii) disminuciones significativas en la incidencia del asma; (iv) disminución de los biomarcadores asociados del Th tipo 2 [8][5]; (v) disminución de óxido nítrico (FeNO), biomarcador utilizado para la medición de inflamación de las vías aéreas; (vi) disminución de los niveles de eotaxinas, citocinas involucradas en el reclutamiento de eosinófilos; y (vii) disminución del riesgo de exacerbaciones [5]. La terapia combinada de Dupilumab con ciclosporina, parece presentar mejores resultados, puesto que, presenta una menor cantidad de efectos adversos y una mejor respuesta al tratamiento [7].

## 4. OTRAS APLICACIONES

Dupilumab también se ha propuesto para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la respuesta inmune mediada por Th2, como es el caso de la dermatitis atópica (DA). La DA es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune, actualmente reconocida como una enfermedad sistémica que se presenta por primera vez en bebés y niños, y a menudo se resuelve durante la pubertad: sin embargo, en aproximadamente en la mitad de los pacientes la enfermedad persiste en la edad adulta. Se han formulado diferentes hipótesis que explican la patogénesis de DA incluyendo la predisposición genética, barrera epidérmica defectuosa, respuesta inmune alterada y colonización microbiana. La hipótesis inmunológica sugiere que es la activación inmune subyacente la que desencadena la disfunción de la barrera epitelial, mientras que la hipótesis impulsada por la barrera más bien respalda la idea de que una anomalía

a. TABLA 1  
BENEFICIOS TRATAMIENTO CON DUPILUMAB

Aumento de FEV1
Aumento en el flujo espiratorio máximo (PEF)
Disminución incidencia del asma
Disminución biomarcadores asociados a Th2
Disminución de FeNO
Disminución niveles de eotaxinas
Disminución riesgo de exacerbaciones

epidérmica intrínseca precede a la activación inmune. No obstante, independientemente de la patogénesis, al igual que en el caso del asma, la DA se entiende como un desequilibrio inmunológico hacia una respuesta anormal elevada mediada por Th2 junto con respuesta de IgE [9]. El mecanismo de acción del Dupilumab es el mismo que el que se lleva a cabo en el asma, es decir, se produce la inhibición de la señalización de la IL4 y la IL-13. Los estudios realizados en personas afectadas por esta patología muestran resultados muy optimistas, puesto que se observó una disminución en gran cantidad de los componentes implicados en la respuesta inflamatoria. Entre las distintas observaciones se encuentran: Disminución en los niveles de eosinófilos, Ig4 y Timo sérico y quimioquina regulada por activación (TARC); disminución de expresión de expresión de Keratin 16 (k16), un marcador de proliferación de queratinocitos y regulador de la respuesta inmune innata; y una disminución del prurito. El tratamiento combinado de Dupilumab con glucocorticoides mostró también una reducción del prurito muy significativa [10].

## 5. CONCLUSIONES

El Dupilumab se presenta como una nueva terapia biológica muy novedosa en el tratamiento de enfermedades inmunes, concretamente las relacionadas con la respuesta

inmune mediada por la acción de las citocinas Th2 IL4 e IL-13 mediante la inhibición de señalización del receptor IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ , responsable de la respuesta inflamatoria. Tras el tratamiento con este fármaco como monoterapia tanto en el asma como en la dermatitis atópica, los resultados obtenidos se asociaron con una reducción de todos los biomarcadores relacionados con la respuesta inflamatoria, así como un aumento del FEV1 en el asma y una disminución del prurito en la dermatitis atópica, lo que supone una mejora sustancial en la calidad de vida de las personas afectadas con estas patologías. Por tanto, esta nueva forma de terapia basada en el uso de anticuerpos monoclonales supone una vía alternativa para el tratamiento y control de patologías del sistema inmune, sobre todo en aquellos pacientes de difícil control.

## REFERENCIAS

- [1] Zeller, T. A. (2016). Respiratory Conditions Update: Asthma. *FP essentials*, 448, 11-19.
- [2] Rubinsztajn, R., & Chazan, R. (2016). Monoclonal antibodies for the management of severe asthma. In *Pulmonary Infection and Inflammation* (pp. 35-42). Springer, Cham.
- [3] Vatrella, A., Fabozzi, I., Calabrese, C., et al. (2014). Dupilumab: a novel treatment for asthma. *Journal of asthma and allergy*, 7, 123.
- [4] Menzella, F., Galeone, C., Bertolini, F., et al. (2017). Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *Journal of asthma and allergy*, 10, 237.
- [5] Bagnasco, D., Ferrando, M., Varricchi, G., et al. (2016). A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *International archives of allergy and immunology*, 170(2), 122-131.
- [6] Weinstein, S. F., Katial, R., Jayawardena, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
- [7] McIvor, R. A. (2015). Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115(4), 265-271.
- [8] Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D., et al. (2013). Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *New England Journal of Medicine*, 368(26), 2455-2466.
- [9] Calzavara, P. P., Cristaudo, A., Foti, C., et al. (2017). Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia*.
- [10] Beck, L. A., Thaçi, D., Hamilton, J. D., Graham, N. M., Bieber, T., Rocklin, R., ... & Ardeleanu, M. (2014). Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 130-139.



**Andrea Vila Domínguez** recibió el título de Biología por la Universidad de Salamanca en 2016. Actualmente cursa el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

# Tratamiento farmacológico de la fibromialgia

María Moreno López

**Resumen**— La fibromialgia es una patología crónica de etiología desconocida que provoca dolor muscular generalizado, asociado a un mal descanso nocturno y fatiga, afectando a factores físicos, psíquicos y sociales del paciente. Dada su elevada prevalencia en la población general, afecta a 2,4% de la población española mayor de 20 años, y la complejidad de su tratamiento, exige consensos de actuación que sirvan de guía a los profesionales de la salud. En la actualidad no existe un criterio unánime para su tratamiento, ni ningún fármaco aprobado específicamente, por ello, en su tratamiento resulta fundamental el abordaje multidisciplinar basado en ejercicio físico moderado, tratamiento farmacológico y psicológico. Esta revisión se centra en el tratamiento farmacológico de la fibromialgia, basándose en evidencias científicas y ensayos clínicos, donde destacan fármacos como analgésicos y antiinflamatorios, antidepresivos, agonistas de receptores de neurotransmisores, relajantes musculares, anticonvulsivos y tratamientos hormonales, entre otros.

**Palabras Claves**— Analgésicos, Antidepresivos, Dolor, Fibromialgia, Relajante muscular.

## 1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado, de origen no articular, que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además del dolor, otros síntomas, como fatiga intensa, alteraciones del sueño, alteraciones cognitivas, parestesias en extremidades, trastornos digestivos, problemas genitourinarios, desequilibrio, síntomas alérgicos, depresión, ansiedad, rigidez articular (sobre todo matutinos), cefaleas y sensación de tumefacción en manos, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes.

Los pacientes con FM presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en los sujetos sanos [1].

Los médicos que tratan las afecciones médicas del aparato locomotor, los reumatólogos, con mucha frecuencia atienden a los pacientes con FM por el dolor osteomuscular generalizado que presentan.

La FM afecta como promedio a un 2,10% de la población mundial; al 2,31% de la europea, al 2,40% en la población española [2]. Dada su elevada prevalencia en la población general y la complejidad de su tratamiento, exige consensos de actuación que sirvan de guía a los profesionales de la salud.

Actualmente, se considera la FM como la causa más frecuente de dolor musculoesquelético crónico difuso y genera un elevado consumo de recursos asistenciales, lo que supone un elevado coste personal, social y laboral [3].

## 2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FM es eminentemente clínico, no puede ser diagnosticada por pruebas de laboratorio y resultados de radiografías; análisis de sangre y biopsias musculares presentan resultados normales. Durante el examen físico general, tanto la movilidad articular como

el equilibrio muscular y la exploración neurológica son normales, y no se aprecian signos inflamatorios articulares. El diagnóstico se hace valiéndose de los siguientes criterios oficiales desarrollados para la FM por el American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología; ACR) en 1990:

(1) Dolor crónico, generalizado, musculoesquelético por más de tres meses en cada uno de los cuatro cuadrantes del cuerpo. ("Dolor generalizado" implica dolores arriba y abajo de la cintura y en ambos lados del cuerpo).

(2) Ausencia de otra enfermedad sistémica que pudiera ser la causa del dolor subyacente (tal como la artritis reumatoidea, lupus o problemas de la tiroides).

(3) Múltiples puntos sensibles al dolor (o puntos de extrema sensibilidad) en sitios característicos. Hay 18 puntos sensibles que los doctores buscan al hacer una diagnosis de FM. Conforme a los requisitos del ACR, para que un paciente se pueda considerar con FM, debe presentar dolor en 11 de estos 18 puntos. Se deben aplicar aproximadamente cuatro kilogramos de presión (o cerca de 9 libras) a un punto sensible, y el paciente debe indicar los sitios de los puntos sensibles que le resultan dolorosos.

Un paciente bajo los criterios modificados de 2016 de FM cumple las siguientes condiciones:

1) Índice de dolor generalizado (WPI) mayor o igual a 7. Escala de severidad de síntomas (SSS) puntuación mayor o igual a 5 o WPI 4-6 y SSS puntuación mayor o igual a 9

2) Dolor generalizado, se define como dolor presentes en 4 de 5 zonas. Mandíbula, pecho y dolor abdominal no están incluidos en la definición de dolor generalizado.

3) Los síntomas deben estar presentes por lo menos durante tres meses.

4) Un diagnóstico de FM es válido frente a otros diagnósticos. Un diagnóstico de FM no excluye otras enfermedades importantes.

demora, la enfermedad puede llegar a un grado en el cual sea muy difícil tener alguna mejoría o calidad de vida. Muchas veces los síntomas se hacen persistentes y son difíciles de tratar. El paciente con FM debe aprender a vivir con síntomas persistentes, como un dolor generalizado de pies a cabeza, cuya severidad varía día a día; agotamiento, que puede variar desde una sensación de ligero cansancio hasta agotamiento severo. Deben esforzarse para poder manejar su condición, siendo pacientes y manteniendo la esperanza. También es importante que sepan cómo responde su cuerpo a la FM para saber que tratamiento es el más adecuado [4].

### 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento de los pacientes con FM hay tres medidas que han demostrado eficacia: el tratamiento con algunos fármacos, la realización de ejercicio físico aeróbico y la terapia cognitivo-conductual. La combinación simultánea de estas modalidades terapéuticas en forma de tratamiento multidisciplinar se está imponiendo como la opción que mayores beneficios aporta al paciente.

Las posibilidades de tratamiento con fármacos son muy numerosas, ya que cualquier fármaco que actúe sobre el sistema nervioso central puede tener efectos beneficiosos en las manifestaciones clínicas de estos pacientes. Sin embargo, y debido también a los numerosos efectos adversos de este tipo de medicamentos, es necesario conocer qué es lo que puede aportar cada uno de ellos en el tratamiento de la FM para evitar la excesiva medicación, un problema que se observa con frecuencia en estos enfermos.

A continuación se describen los fármacos que han demostrado eficacia en los más recientes ensayos clínicos (EC) publicados.

#### 3.1. Analgésicos y antiinflamatorios

A pesar de que el dolor es uno de los síntomas más prevalentes en estos pacientes, existen pocos EC que evalúen la eficacia de los analgésicos en la FM. Los mejores estudios disponibles han mostrado que el uso de tramadol, solo o asociado con paracetamol, es superior al placebo en el control del dolor. No obstante, el grado de evidencia actual es moderado.

Los opioides mayores, como la morfina y la oxicodeona por vía oral, o la buprenorfina y el fentanilo en forma de parches transdérmicos, son fármacos cada vez más utilizados en el tratamiento del dolor crónico no oncológico con resultados aceptables. Sin embargo, a pesar de tener un buen perfil terapéutico y un buen grado de seguridad en su manejo, estos fármacos son poco empleados en el tratamiento de la FM y no existe hasta la actualidad ningún EC que avale su eficacia en estos pacientes. Por otra parte, el hecho de que en los pacientes con FM los resultados del tratamiento siempre deben plantearse a largo plazo, unido a la frecuencia elevada de aparición de efectos adversos con el empleo continuado de estos fármacos, hacen desaconsejable la utilización de los mismos en los pacientes con FM.

En la FM no existe una clara evidencia de que exista un proceso inflamatorio de base, por lo que el empleo de

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parece que no estaría indicado. A pesar de carecer de una buena base racional, el uso de AINE está muy extendido en el tratamiento de la FM, probablemente porque se emplean a dosis subterapéuticas, en las que se comportan más como analgésicos que como antiinflamatorios. Tampoco existe ningún EC que analice la eficacia individual de cualquier AINE en el tratamiento de la FM, por lo que no existe actualmente ningún grado de evidencia que justifique su uso.

En resumen, existe un grado de evidencia moderada de que el tramadol, solo o asociado con paracetamol, mejora el dolor en la FM. No existe ninguna evidencia de que los AINE o los opioides mayores sean eficaces en el tratamiento de estos pacientes [5]. La Sociedad Española de Reumatología en su documento consenso sobre la FM [1], sólo recomienda el uso de paracetamol y tramadol como analgésicos en el tratamiento de estos pacientes y no considera el uso de opioides mayores o AINE.

#### 3.2. Antidepresivos

Se ha comprobado que los fármacos antidepresivos poseen capacidad analgésica propia y mejoran también otras manifestaciones clínicas asociadas como las alteraciones del sueño, la capacidad funcional y la calidad de vida. Estos hallazgos se han podido comprobar en pacientes con distintas formas de dolor crónico no maligno, especialmente en el dolor de origen neuropático y en la FM.

Sin embargo, no todos los antidepresivos poseen la misma eficacia para controlar las manifestaciones clínicas en la FM, existiendo algunas diferencias entre los distintos tipos de antidepresivos probablemente debido a la intensidad y proporción con la que inhiben la recaptación de neurotransmisores en el sistema nervioso.

##### *Antidepresivos tricíclicos*

Este grupo de fármacos ha sido uno de los más estudiados en FM, y en ella se han hallado hasta el momento los mejores grados de evidencia sobre su eficacia. No obstante, hay que decir también que los antidepresivos tricíclicos se llevan utilizando desde hace mucho más tiempo, por lo que el número de EC en la literatura médica es superior a la de los más modernos antidepresivos.

Los antidepresivos tricíclicos tienen varios mecanismos de acción por los cuales pueden producir su acción analgésica, pero el mecanismo principal es la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina con una proporción claramente favorable a la serotonina. Además, los antidepresivos tricíclicos poseen una acción antagonista de los receptores de histamina, receptores colinérgicos, receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y tienen capacidad bloqueante de los canales iónicos.

En general, producen una mejoría significativa en todas las variables clínicas analizadas, principalmente en la calidad del sueño, y un menor grado de mejoría en la rigidez y la sensibilidad generalizada. La amitriptilina se muestra superior al placebo en el control del dolor, los puntos dolorosos, la calidad de sueño y la sensación general de bienestar.

#### *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*

La serotonina es uno de los principales neurotransmisores involucrados en la inhibición del dolor a través de las vías descendentes inhibitorias. También está relacionada con la fase de sueño profundo, siendo responsable del comienzo y del mantenimiento de esta fase.

En los pacientes con FM hay varias evidencias que sugieren alteraciones en el metabolismo de la serotonina consistentes en una disminución de su actividad. Una alteración en los niveles de serotonina podría explicar también la fatiga, las alteraciones del sueño y las frecuentes manifestaciones de depresión presentes en estos pacientes.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) actúan inhibiendo los mecanismos responsables de la recaptación de la serotonina a nivel postsináptico permitiendo la acción del neurotransmisor durante un mayor tiempo. Su eficacia en el tratamiento de cuadros de depresión mayor está ampliamente documentada y en su momento desplazaron a los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) por su eficacia, su mayor seguridad y sus menores efectos secundarios.

Los ISRS pronto se ensayaron en pacientes con dolor crónico no oncológico, poniendo de manifiesto su eficacia en los pacientes con FM. Entre los ISRS destacan la fluoxetina, paroxetina y citalopram.

### **3.3. Agonistas de receptores de neurotransmisores**

#### *Agonista de los receptores de dopamina*

La dopamina controla las descargas bruscas de adrenalina producidas en el *locus caeruleus* que se cree son las responsables de las alteraciones del sueño que presentan los pacientes con FM.

Controlando la modulación de dopamina, teóricamente se podrían controlar dichas descargas y mejorar la calidad del sueño en estos pacientes.

Un EC analiza la eficacia del pramipexol, un agonista del receptor 3 de la dopamina, en 60 pacientes con FM durante un periodo de 14 semanas. Al final del tratamiento, los pacientes que recibieron pramipexol redujeron el dolor en un 36%, frente a un 9% de los pacientes que recibieron placebo. Otras variables que también mejoraron fueron la fatiga, la capacidad funcional y el estado general. Este tratamiento fue seguro y bien tolerado por los pacientes.

### **3.4. Relajantes musculares**

La ciclobenzaprina es un fármaco comercializado como relajante muscular, aunque su estructura química es la de un antidepresivo tricíclico.

Existe un metaanálisis reciente sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM que ha mostrado ser superior al placebo en el control del dolor y de la calidad de sueño, pero sus efectos beneficiosos no se mantienen a lo largo del tiempo. Entre los 22 EC seleccionados para el metaanálisis, el número necesario de pacientes a tratar fue de 4,8. El dolor y la calidad del sueño, pero no la fatiga ni los puntos dolorosos, mejoran al principio del tratamiento, pero los efectos no se mantienen a lo largo del tiempo. Otro relajante muscular

empleado en la práctica clínica, la clormezanona, ha sido menos estudiado en EC.

En resumen, el grado de evidencia sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM es fuerte, similar a la de los antidepresivos tricíclicos con los que comparte estructura química, con la excepción de que su efecto se pierde con mayor rapidez.

### **3.5. Anticonvulsivos**

Alguno de estos fármacos ha demostrado previamente su eficacia analgésica en varias formas de dolor crónico como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética.

El mecanismo final de acción común de todos ellos es a través de una disminución de la excitabilidad de las membranas celulares impidiendo que se produzcan descargas ectópicas y reduciendo la liberación de neurotransmisores cerebrales.

Los fármacos anticonvulsivos más estudiados en pacientes con FM y otras enfermedades reumáticas han sido la gabapentina y la pregabalina. Mientras que del primero sólo hay un EC, de la pregabalina existen varios que permiten obtener conclusiones fiables sobre la eficacia de este grupo de fármacos en la FM.

En su conjunto, existe una evidencia fuerte sobre la eficacia en el tratamiento del dolor, trastornos del sueño y calidad de vida, pero no así para las alteraciones del estado de ánimo, como ansiedad y depresión, ni tampoco para la fatiga.

Analizando ambos fármacos por separado, la conclusión fundamental es que la gabapentina a dosis entre 1.200 y 2.400 mg/día es segura y eficaz para el tratamiento del dolor en los pacientes con FM, mientras que la pregabalina ha demostrado su eficacia a dosis de 300, 450 y 600 mg/día. A diferencia de lo que ocurre en el dolor neuropático, en donde la dosis de 600 mg/día es superior en cuanto a su eficacia, en el caso de los EC en FM no se ha encontrado dicha superioridad, por lo que se recomienda una dosis de 300 mg/día para evitar la aparición de efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron la somnolencia y los mareos dependientes de la dosis, pero en general fueron bien tolerados por los pacientes. Teniendo en cuenta los resultados de varios EC que demuestran la eficacia de la pregabalina en estos pacientes, Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA) decidió aprobar la indicación de este fármaco para el tratamiento de la FM. Como dato anecdótico, cabe destacar que la pregabalina ha sido el primer fármaco aprobado para su uso en pacientes con FM.

En resumen, podemos concluir con que la evidencia más fuerte sobre la eficacia de los anticonvulsivos en el tratamiento de los pacientes con FM la tiene la pregabalina, siendo por el momento débil para el resto de los anticonvulsivos.

### **3.6. Tratamientos hormonales**

En la FM existen algunas evidencias sobre la existencia de ciertas alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-

adrenal y también del sistema nervioso autónomo que, a su vez, pudieran ser responsables de algunos de los trastornos endocrinos observados en estos pacientes.

Aunque los hallazgos actuales sugieren una disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, en general son poco consistentes y, además, se piensa que pueden ser una consecuencia del propio cuadro clínico de la FM más que la causa de la misma.

La disfunción del sistema nervioso autónomo explicaría satisfactoriamente algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes, como trastornos del ritmo intestinal, sudoración, taquicardia, alteraciones digestivas, etc., pero, al igual que los hallazgos de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se piensa que es una consecuencia más de la alteración de los neurotransmisores del sistema nervioso central.

Con esta base racional, se han probado numerosos tratamientos dirigidos a corregir las alteraciones descritas. En la actualidad, no existe ninguna evidencia sólida por falta de EC sobre la eficacia de la calcitonina, la hormona tiroidea o la melatonina en los pacientes con FM. Con otros tratamientos no se ha podido demostrar el supuesto efecto beneficioso de algún fármaco en EC bien diseñados, como es el caso de los corticoesteroides y la dehidroepiandrosterona. En un EC aislado se evaluó la eficacia de un tratamiento con hormona de crecimiento en 45 pacientes con FM, mostrando una discreta mejoría en los puntos dolorosos y en la fatiga.

En este campo también existen en la actualidad iniciativas encaminadas a demostrar que la administración de hormona del crecimiento puede mejorar las manifestaciones clínicas en los pacientes con FM, pero hasta el momento no se dispone de dicha información para poder generalizar su uso.

En resumen, no existe un buen grado de evidencia de la eficacia de los tratamientos hormonales en los pacientes con FM. La mayoría de los estudios son escasos y de baja calidad metodológica, lo cual impide obtener conclusiones [5].

#### 4. CONCLUSIONES

El tratamiento multidisciplinar (farmacológico, psicológico y ejercicio físico) se perfila como el mejor abordaje para la FM. En cuanto al tratamiento farmacológico de los pacientes con FM, debe ser individualizado con fármacos que hayan demostrado su eficacia en el tratamiento de sus síntomas.

El tratamiento de la FM requiere una revisión periódica, ya que la respuesta terapéutica no suele ser duradera y se utilizan diferentes medicamentos por los numerosos síntomas que presentan estos pacientes.

A día de hoy, no existe un criterio unánime para tratar la FM y las recomendaciones provienen de las opiniones de comités de expertos. El objetivo fundamental es disminuir el dolor y la fatiga, mejorar el sueño, la actividad funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, así como mejorar el bienestar psicológico ante la enfermedad.

#### REFERENCIAS

- [1] J. Rivera, C. Alegre, F.J. Ballina, J. Carbonell, L. Carmona, B. Castel and J. Vidal, "Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia," *Reumatología Clínica*, vol. 2, no. 1, pp. 55–66, Mar 2016, doi:10.1016/S1699-258X(06)73084-4
- [2] A. Cabo-Meseguer, G. Cerdá-Olmedo and J.L. Trillo-Mata, "Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos," *Medicina Clínica*, vol. 149, no. 10, pp. 441–448, Apr/Jun 2017, doi:10.1016/j.medcli.2017.06.008
- [3] B. Dúo Uriarte, "Tratamiento actual de la fibromialgia," *Farmacéuticos Comunitarios*, vol. 4, no. 3, pp. 124–128, Mar/Apr 2012, <https://www.raco.cat/index.php/FC/article/view/335070/425756>
- [4] P. Ministerio de Sanidad, "Fibromialgia," *American Economic Review*, vol. 74, no. 2, pp. 30–34, 2011, <http://publicacionesoficiales.boe.es>
- [5] J. Rivera Redondo, "Tratamiento farmacológico en la fibromialgia," *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, vol. 12, no. 1, pp. 21–26, Apr/May 2010, doi:10.1016/j.semreu.2010.05.003



**María Moreno López** recibió el título de Nutrición y Dietética Humana por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, en 2016. Actualmente está estudiando el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Conjugados anticuerpo-droga como tratamiento para cáncer

Ana Sánchez Molina

**Resumen**— Los conjugados anticuerpo-droga son una de las terapias en desarrollo contra el cáncer más prometedoras actualmente. Estos conjugados aprovechan la especificidad de los anticuerpos monoclonales en cuanto a direccionamiento y reconocimiento de una diana y a esto suman la presencia de un agente citotóxico, consiguiendo una liberación dirigida de la droga en las células deseadas. Los primeros conjugados que se diseñaron buscaban tratar malignidades hematológicas, dado que en este tipo de alteraciones los antígenos se conocen bien y son moléculas altamente específicas en cuanto a su distribución; tres de estos conjugados se comercializan a día de hoy, mientras que un cuarto fue retirado en varios países aunque su vuelta al mercado se está reconsiderando. El éxito limitado de esta primera generación sirvió para allanar el terreno a los que se desarrollaron posteriormente, presentando niveles de droga citotóxica más elevados, menor cantidad de anticuerpos sin carga y enlaces entre ambos más estables. Actualmente hay más de 65 ADCs en evaluación clínica, varios de los cuales se encuentran en fase III. Aunque queda mucho que hacer para mejorar la optimización de estos conjugados y sus aplicaciones para tratar diferentes tipos de cáncer, es innegable que se trata de una terapia prometedora.

**Palabras Claves**— conjugado anticuerpo-droga, anticuerpo monoclonal, agente citotóxico, direccionamiento, cáncer.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de los primeros tratamientos contra el cáncer, la búsqueda de formas de incrementar la eficacia de las terapias basadas en el uso de agentes citotóxicos, manteniendo al mismo tiempo niveles de toxicidad reducidos para el paciente, ha supuesto el reto de muchos investigadores [1,2]. Así, se han abordado numerosas estrategias, desde la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes para maximizar su actividad antitumoral [2] hasta la utilización de anticuerpos monoclonales (mAbs), siendo esta última una de las más prometedoras y que, consecuentemente, dio lugar al desarrollo de los conjugados anticuerpo-droga (ADCs, siglas del inglés: antibody-drug conjugates) [1,3,4].

Los ADCs son una de las terapias en desarrollo contra el cáncer más prometedoras [5]. Estos conjugados aprovechan la especificidad de los mAbs en cuanto a direccionamiento y reconocimiento de una diana y a esto suman la presencia de un fármaco, un agente citotóxico en el caso del tratamiento contra el cáncer, consiguiendo una liberación dirigida de la droga en las células deseadas [2,3]. Dirigir la liberación de un fármaco mediante anticuerpos ha permitido aumentar las concentraciones de droga que se recogen en el interior del tumor, mientras que el resto de tejidos ven considerablemente reducida su exposición a la terapia [2,3]. De la misma forma, también ha permitido ampliar el espectro de drogas utilizadas para tratar el cáncer, dado que el direccionamiento permite el uso de potentes citotóxicos que no podrían emplearse de otra manera debido a su toxicidad sistémica [1].

## 2. ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

### 2.1. Estructura de los ADCs

El diseño efectivo de un ADC requiere de la elección correcta de una diana y un anticuerpo monoclonal contra esta, la utilización de un potente agente citotóxico y la

conjugación del anticuerpo con el fármaco [6]. Los ADCs están constituidos, por tanto, por tres componentes principales: el anticuerpo monoclonal, la droga y el linker o enlace que se forma entre estos [2].

El mAb se diseñará para unirse de manera específica a un antígeno cuya expresión en las células tumorales sea elevada pero que no esté presente o al menos no en gran medida en el resto de tejidos sanos [1,3]. Algunos mAbs presentan por sí mismos actividad antitumoral, como los que van dirigidos contra HER2, EGFR o CD20, pero esto pasa a un segundo plano en el diseño de los ADCs [6].

La droga empleada en el tratamiento del cáncer será un agente citotóxico potente [3], generalmente inhibidores de microtúbulos y compuestos capaces de dañar el ADN [4]. Deberá tener una potencia citotóxica en el rango picomolar, de forma que pueda provocar la muerte de las células en las bajas concentraciones de acumulación que tendrán lugar en el tejido [1], ya que cada anticuerpo no podrá llevar más de 3-4 cargas de droga sin ver comprometidas sus propiedades biofísicas y farmacocinéticas [2]. Su estructura molecular deberá permitir la unión al linker y garantizar solubilidad en agua, ya que los ADCs se administran preferentemente por vía intravenosa disueltos en una solución acuosa [6].

El linker, por su parte, deberá asegurar la estabilidad del conjugado para que la liberación del fármaco no ocurra antes de que se dé la unión del anticuerpo al antígeno tumoral [1,3]. Los linkers más empleados son el enlace disulfuro, el dipeptídico y la hidrazona [6,7]. La forma en que se da la conjugación entre anticuerpo y droga es clave para la estequiometría de la carga de droga, así como para su homogeneidad, e influye en la farmacocinética, la actividad, la potencia y la tolerancia del ADC [1,3].

Para generar ADCs farmacológicamente activos es necesario poner atención a sus parámetros para que sean óptimos [3]. Generalmente, los principales problemas de

los ADCs diseñados hasta el momento han sido la baja potencia de la droga, la inestabilidad de los linkers y la baja selectividad de los antígenos, por lo que es necesario remediarlos gracias al diseño racional del ADC [4].

## 2.2. Mecanismo de acción de los ADCs

La mayoría de ADCs siguen un mecanismo de acción similar (Figura 1). Se parte de una solución de ADCs que circula por el torrente sanguíneo hasta alcanzar el tumor, en el cual deberán penetrar los conjugados. Cuando se unen a las células diana se da la internalización en un proceso de endocitosis mediada por receptor, de forma que tanto el antígeno reconocido como el anticuerpo y su carga son internalizados por las células. A continuación, la mayoría de ADCs son englobados en lisosomas, y es aquí donde ocurre la liberación de la droga, gracias a que el ambiente catabólico de estos orgánulos la promueve, bien sea por degradación del anticuerpo o por ruptura del linker [1,3,7,8]. En el caso de que los metabolitos resultantes sean capaces de difundir libremente, cabría la posibilidad de que actuaran también sobre células vecinas, e incluso podría afectarse el microambiente del tumor [1].

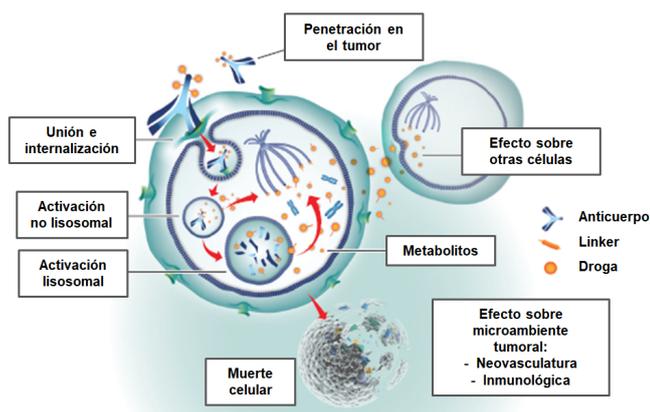


Fig. 1. Mecanismo de acción de un ADC. Imagen modificada de [1].

## 3. ADCs COMERCIALIZADOS ACTUALMENTE

Los primeros ADCs buscaban tratar malignidades hematológicas, dado que en este tipo de alteraciones los antígenos se conocen bien, son altamente específicos en cuanto a su distribución y están más accesibles a los anticuerpos que se encuentren en circulación [1,2]. La *Food and Drug Administration* ha aprobado la comercialización de varios ADCs, los cuales se abordarán a continuación.

### 3.1. Gemtuzumab ozogamicin (GO)

Aprobado de forma acelerada tras un estudio en fase II en 2000 para tratar pacientes mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda (AML) durante la primera recaída. Se trata de un ADC de calicheamicina dirigido contra el antígeno mieloide CD33 [1]. Se retiró del mercado en Europa y EE.UU. tras una fase III donde sus efectos no mejoraron los resultados obtenidos con otros tipos de terapia [1,6] y mostraban efectos secundarios como recuperación hematopoyética retrasada, aunque en Japón sigue comercializándose. Sin embargo, tras varios estudios posteriores se ha observado que la supervivencia de pacientes con AML aumenta cuando GO se administra en dosis bajas

combinado con otros tratamientos, por lo que en 2017 se pidió a la FDA que reconsiderara su comercialización [1].

### 3.2. Brentuximab vedotin (BV)

Aprobado de forma acelerada en 2011 tras las pruebas de fase II para tratar el linfoma de Hodgkin recidivante y el linfoma sistémico anaplásico. En 2015 consiguió la aprobación completa, aunque presenta efectos adversos como enfermedad veno-oclusiva, náusea, anemia o trombocitopenia. Se basa en la conjugación de MMAE a un anticuerpo IgG1 anti-CD30 mediante un linker escindible de valina-citrulina [1,2,6]. El MMAE es un agente citotóxico que se une a la tubulina y detiene el ciclo celular antes de mitosis, promoviendo la apoptosis de la célula [6].

### 3.3. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

Aprobado en 2013 para tratar el cáncer de mama HER2-positivo metastático. Lo forma el anticuerpo humanizado anti-HER2 trastuzumab conjugado al maytansinoide DM1 [1,9]. La unión linker-carga se une a residuos de lisina del anticuerpo, y debido a que hay alrededor de 90 de estos residuos presentes, existe cierta heterogeneidad en la cantidad de cargas y su distribución en estos ADCs [2]. Su eficacia en fase III no resultó tan elevada como se esperaba, pero la duración de la respuesta era más prolongada que utilizando solo el mAb en combinación con otras drogas y era mejor tolerado por los pacientes [1].

### 3.4. Inotuzumab ozogamicin (InO)

Aprobado en 2017 para tratar la leucemia linfoblástica aguda y otras malignidades en células B. Emplea calicheamicina como droga y va dirigido contra el antígeno CD22. En los estudios de fase III se observó que los pacientes podían desarrollar efectos adversos similares a los mostrados por el tratamiento con GO, lo que ha llevado a pensar que no es tanto una consecuencia del uso de estos ADCs en particular, sino de la calicheamicina. Esto, sin embargo, no fue impedimento para su aprobación [1].

## 4. ADCs EN DESARROLLO

El éxito limitado de la primera generación de ADCs sirvió para allanar el terreno a los que comenzaron a desarrollarse posteriormente, presentando niveles de droga citotóxica más elevados, menor cantidad de anticuerpos sin carga y enlaces entre ambos más estables [5]. Actualmente hay más de 65 ADCs en evaluación clínica [1], algunos de los cuales se abordarán a continuación. La mayoría son derivados de la dolastatina 10, molécula de partida de las auristatinas, o de la maytansina, ambos agentes antimitóticos desestabilizantes de microtúbulos de alta potencia, o derivados de agentes capaces de dañar el ADN como la calicheamicina, la duocarmicina, los pseudodímeros de indolinobenzodiacepina y los dímeros de PBD [1,6].

### 4.1. Vadastuximab tariline (SGN-CD33A)

Actualmente se encuentra en fase III. El anticuerpo está conjugado con un dímero de PBD y diseñado contra CD33. Los ensayos han sacado a la luz problemas como enfermedad hepática veno-oclusiva asociada a transplan-

tes en los pacientes tratados, así como una alta tasa de infecciones fatales que obligó a detener las pruebas [1].

#### 4.2. Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853)

Se trata de un anticuerpo direccionado contra el receptor de folato  $\alpha$  (FR $\alpha$ ) conjugado mediante un puente disulfuro a DM4. FR $\alpha$  se expresa en altos niveles en la mayoría de casos de cáncer ovárico epitelial, así como en cáncer endometrial y adenocarcinoma pulmonar, mientras que la mayoría de tejidos normales no lo presentan. Las pruebas clínicas han determinado que la toxicidad córnea reversible era el efecto adverso más común, y en 2017 comenzó a realizarse un estudio de fase III [1].

#### 4.3. Rovalpituzumab Tesirine (Rova-T)

Este ADC está formado por un anticuerpo anti-DLL3 (proteína similar a delta 3) conjugada a un dímero de PBD. DLL3 se encuentra presente en la superficie de tumores como los constituyentes del cáncer de células pequeñas de pulmón y cáncer de células grandes neuroendocrinas. Además, se considera que se expresa tanto en células progenitoras del tumor como en células madre tumorales. Los efectos secundarios descritos hasta el momento engloban trombocitopenia y reacciones dérmicas. En 2016 comenzaron a realizarse pruebas de fase II estudiando este ADC como tratamiento sistémico, y en 2017 se iniciaron estudios de fase III para estudiar su efecto como tratamiento secundario en pacientes que habían recibido terapias alternativas previamente [1].

#### 4.4. Depatuzumab mafodotin (ABT-4A4)

Este ADC está formado por un anticuerpo anti-EGFR conjugado con auristatina a través de un enlace no escindible. Estudios de fase I han demostrado que este ADC prácticamente no se une a las células de los tejidos normales, pues no muestra los efectos secundarios que inducen los inhibidores de EGFR. Su diseño se basa no solo en la liberación dirigida del fármaco, sino que también tiene en cuenta la función que el propio anticuerpo ejerce al impedir la actividad del EGFR tras su unión con este, efecto que se ve aumentado al incorporarle un agente citotóxico. En 2015 se iniciaron pruebas clínicas de fase III en pacientes con glioblastoma [2].

### 5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de que se plantean como un tratamiento esperanzador por su selectividad a la hora de alcanzar sus dianas combinada con la potencia citotóxica de los fármacos que transportan, el desarrollo de ADCs efectivos ha estado lleno de trabas. Sin embargo, la aprobación de los tres que actualmente se comercializan instigó a continuar investigando y optimizando este tipo de tratamiento [1,4]. En los últimos 15 años, más de 80 ADCs han comenzado a utilizarse en pruebas clínicas, y se prevé que próximamente se aprueben varios de los que actualmente se encuentran en fase III. Los efectos secundarios de perfil suave que presentan la mayoría de los ADCs en comparación con otras quimioterapias los plantean como buenos tratamientos, tanto por sí solos como en combinación con otros agentes, para mejorar tanto la efectividad de estos como la calidad de vida de los pacientes [1,5]. Sin embargo, todavía es necesario seguir profundizando en la metodología que permita optimizar el diseño de estos y su aplicación, dado

que hay que tener en cuenta que no se trata de una terapia global que permita abordar cualquier tipo de tumor. Es, más bien, una forma personalizada de tratar el cáncer, dado que los ADCs sólo serán efectivos en pacientes que presenten los antígenos contra los que se dirigen [2]. Además, un importante cuello de botella es la identificación de dianas que permitan el desarrollo de ADCs efectivos [1,4,9]. Así, actualmente los esfuerzos están concentrados en la identificación de dianas efectivas, además de en la búsqueda de nuevas drogas que puedan ser efectivas y en la mejora de los enlaces entre mAb y carga [6].

En definitiva, aún queda mucho por mejorar para lograr la optimización de los ADCs como tratamiento en cáncer, pero es innegable que ofrecen posibilidades prometedoras para un futuro a no demasiado largo plazo [1].

### 6. REFERENCIAS

- [1] Lambert, J.M. and Berkenblit, A. 2018. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Treatment. *Annual Review of Medicine*, 69, 191-207. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061516-121357>
- [2] Lambert, J.M. and Morris, C.Q. 2017. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. *Advances in Therapy, Springer Healthcare*. 34, 1015-35. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0519-6>
- [3] Alley, S.C., Okeley, N.M. and Senter, P.D. 2010. Antibody-drug conjugates: Targeted drug delivery for cancer. *Current Opinion in Chemical Biology, Elsevier Ltd*. 14, 529-37. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.06.170>
- [4] Diamantis, N. and Banerji, U. 2016. Antibody-drug conjugates - An emerging class of cancer treatment. *British Journal of Cancer, Nature Publishing Group*. 114, 362-7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.435>
- [5] Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C. and Corvaia, N. 2017. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery, Nature Publishing Group*. 16, 315-37. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.268>
- [6] Thomas, A., Teicher, B.A. and Hassan, R. 2016. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *The Lancet Oncology*, 17, e254-62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30030-4)
- [7] Panowski, S., Bhakta, S., Raab, H., Polakis, P. and Junutula, J.R. 2014. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *mAbs*, 6, 34-45. <https://doi.org/10.4161/mabs.27022>
- [8] Peters, C. and Brown, S. 2015. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Bioscience Reports*, 35, e00225-e00225. <https://doi.org/10.1042/BSR20150089>
- [9] Mack, F., Ritchie, M. and Sapra, P. 2014. The next generation of antibody drug conjugates. *Seminars in Oncology, Elsevier*. 41, 637-52. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.08.001>

**Ana Sánchez Molina** realizó el Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide y se encuentra actualmente cursando el Máster en Biotecnología Sanitaria.



# Papel de la Eribulina en el tratamiento del cáncer de mama

Carmen Frías Lobato

**Resumen**—Actualmente el cáncer de mamá es el más frecuente entre la población femenina, motivo por el cual son muchos los grupos que se aventuran en el estudio de esta patología y sus posibles enfoques terapéuticos. A lo largo de esta revisión se aborda la monoterapia con eribulina para el tratamiento de pacientes con este tipo de cáncer. Se ha comprobado que la eribulina actúa como agente antimetabólico al inhibir la dinámica de los microtúbulos. También interfiere en la quimiotaxis de las células cancerosas, así como en la transición epitelio-mesenquimal y en la angiogénesis. Hoy en día la eribulina está autorizada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La eficacia clínica de la eribulina en la indicación autorizada se basa principalmente en los resultados de dos estudios de fase III (305 y 301).

**Palabras Claves**— Eribulina, Microtúbulos, Cáncer de mama, Metástasis, Transición epitelio-mesenquimal.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España 26.000 casos, con edades comprendidas entre los 35 y 80 años, siendo la franja de 45 a 65 años la de mayor incidencia [1]. De manera resumida, el cáncer de mama se puede clasificar en carcinoma in situ o carcinoma infiltrante. Ambos surgen como consecuencia de una alteración del ciclo celular, la cual desencadena el crecimiento descontrolado del tejido mamario y, en el caso del carcinoma infiltrante, la diseminación de las células tumorales hacia otros tejidos y órganos [2].

Los microtúbulos que forman parte del citoesqueleto juegan un papel muy importante en una gran variedad de procesos celulares, entre los que se incluye la mitosis. Son estructuras altamente dinámicas, constituidas por heterodímeros de tubulina  $\alpha$  y  $\beta$ , alineados en filamentos huecos. Los agentes dirigidos contra los microtúbulos (MTAs) tienen un papel importante en el tratamiento de diversos tumores sólidos y hematopoyéticos, incluido el cáncer de mama. Los MTAs se clasifican en agentes estabilizadores de microtúbulos (por ejemplo, el paclitaxel y docetaxel) o agentes desestabilizadores de microtúbulos (por ejemplo, la vincristina, vinblastina y eribulina). Tanto los estabilizadores como los desestabilizadores de microtúbulos suprimen la dinámica del huso durante la mitosis, lo que conduce a una catástrofe mitótica y muerte celular [3].

La monoterapia con eribulina está autorizada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes [4]. La dosis recomendada de eribulina, como solución lista para usar, es

de 1,23 mg/m<sup>2</sup>, que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días [2].

## 2. MECANISMO DE ACCIÓN

La eribulina es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadai* [4]. La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos (Fig. 1) sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos [2]. Esto es provocado por la unión de la eribulina a la tubulina  $\beta$  en el extremo positivo del microtúbulo, lo que impide la unión de heterodímeros de tubulina adicionales y, por lo tanto, la polimerización del microtúbulo. La eribulina limita así el crecimiento de los microtúbulos, los cuales son esenciales para la correcta alineación y separación de las cromátidas hermanas durante las etapas metafásicas-anafásicas de la mitosis. Por lo tanto, la inhibición del crecimiento de microtúbulos por eribulina detiene la actividad del huso durante la mitosis, lo que conduce a la muerte celular. Otro estudio in vitro demostró que la eribulina interfiere en la interacción entre los microtúbulos y determinadas proteínas que se asocian al extremo de los mismos, siendo necesaria dicha interacción para la quimiotaxis. Por lo tanto, la eribulina también conduce a una disminución de la migración celular en el cáncer de mama [3].

Por otro lado, la transición epitelio-mesenquimal (EMT) es un proceso crucial para la invasión tumoral y la metástasis, y también contribuye a la resistencia a la quimioterapia. Existe una gran variedad de factores en el microambiente tumoral que pueden promover la EMT, entre los que se encuentran la inflamación y la hipoxia. Se ha comprobado que, en condiciones de hipoxia, se induce la expresión del factor de crecimiento  $1\alpha$  inducible por

hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), el cual promueve el cambio morfológico de las células epiteliales a un fenotipo mesenquimal gracias a la regulación positiva que ejerce sobre la expresión de Snail y TWIST1 (Fig. 2). Curiosamente se ha confirmado que la eribulina mejora la perfusión tumoral y alivia, por lo tanto, el estrés hipóxico, lo cual se correlaciona con la disminución observada en la expresión de factores indicadores de hipoxia (HIF-1 $\alpha$  y CA9) [5]. Todo esto se ha confirmado en estudios en los que el tratamiento de células de cáncer de mama triple negativo (TNBC) con eribulina, redujo la expresión celular de marcadores mesenquimatosos (N-cadherina y vimentina) y aumentó la expresión de marcadores epiteliales (E-cadherina), tanto in vitro como in vivo. Esto se asoció con una disminución de la migración e invasión de células de cáncer de mama y una reducción de la formación de metástasis in vivo. Además, la exposición de células TNBC a 5-fluorouracilo (5-FU) provocó un cambio de un fenotipo epitelial a mesenquimal y una resistencia inducida a dicho compuesto. La eribulina revirtió la transición EMT inducida por 5-FU y sensibilizó las células TNBC a dicho fármaco [3].

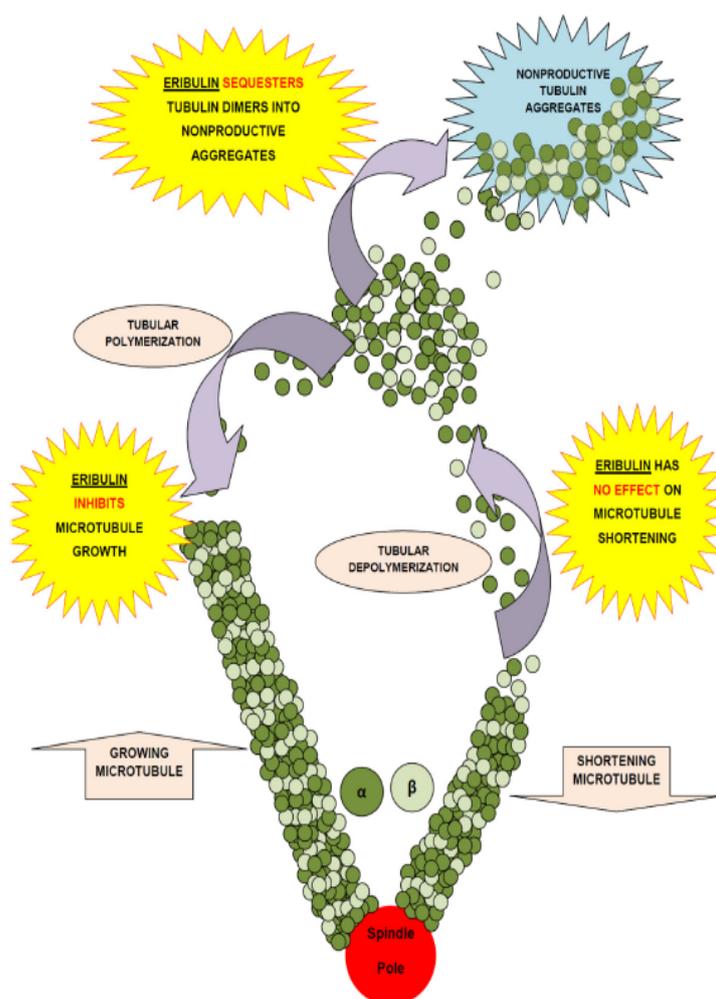


Fig. 1. Papel de la eribulina en la dinámica de los microtúbulos [4].

Existen estudios adicionales que han confirmado que el tratamiento con eribulina está asociado con una disminución de la expresión génica relacionada con la angiogénesis, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los receptores del mismo. Esta respuesta antiangiogénica alteró la morfología de la vasculatura

tumoral, mejoró la perfusión tumoral y la eficacia de la quimioterapia administrada posteriormente [3].

Tomados en conjunto, es posible que la eribulina regule la EMT y la respuesta inmune a través de dicha remodelación vascular. Tras la administración de eribulina se reducen los efectos metastásicos e inmunosupresores de Snail, siguiéndose de la infiltración local de células efectoras antitumorales en tejidos tumorales y la inducción sistémica de respuestas T CD8+ específicas contra el tumor [5].

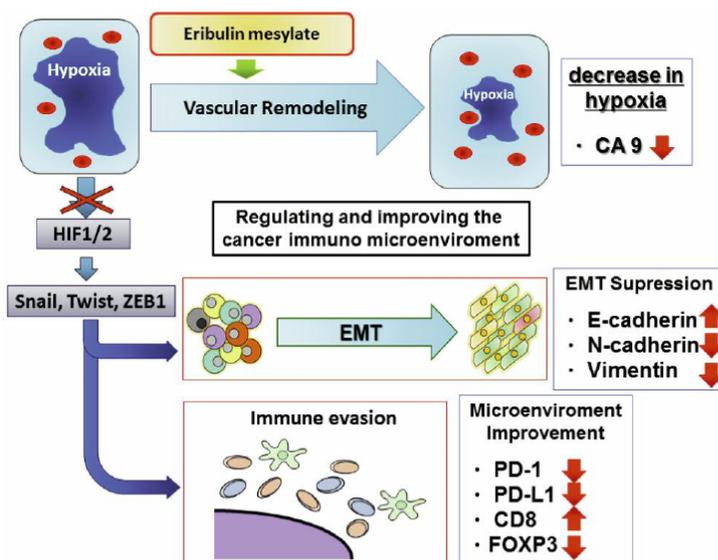


Fig. 2. Mecanismo de acción de la eribulina en el microambiente tumoral [5].

### 3. EFICACIA

La eficacia clínica de eribulina en la indicación autorizada se basa principalmente en los resultados de dos estudios fase III (estudios 305 y 301), en los que se incluyeron mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en distintas líneas de tratamiento. El estudio 305 sirvió de base para la aprobación inicial de eribulina como tratamiento de tercera línea o posterior para la enfermedad avanzada, indicación posteriormente ampliada en base a los resultados del estudio 301 [3].

#### 3.1. Eribulina como tratamiento de, al menos, tercera línea

El ensayo clínico EMBRACE (estudio 305) fue un estudio abierto, aleatorizado, paralelo, multicéntrico en el que se comparó eribulina frente al tratamiento de elección del médico (TEM). Las pacientes tenían que haber recibido un mínimo de 2 y un máximo de 5 tratamientos previos, de los cuales al menos 2 fuesen para el tratamiento del cáncer de mama localmente recurrente o metastásico. Igualmente se exigió que las pacientes hubiesen sido tratadas con un taxano y una antraciclina de manera secuencial o en combinación. Se permitió tanto el tratamiento hormonal previo como el tratamiento con trastuzumab. La enfermedad tenía que haber progresado en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Además, los criterios de inclusión especificaron que todas las toxi-

ciudades previas debidas a radio y/o quimioterapia debían haberse resuelto al menos hasta un grado 1. Únicamente se permitió la neuropatía sensorial estable hasta grado 2 y alopecia (cualquier grado). Las pacientes debían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional de 0 a 2 según "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [2].

Se aleatorizaron 762 pacientes, mediante un esquema 2:1 para recibir bien eribulina a una dosis de 1,23 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos, o TEM [6]. El TEM era definido como cualquier quimioterapia con un sólo fármaco, tratamiento hormonal o terapia biológica aprobada para el tratamiento del cáncer de mama; o tratamiento paliativo o radioterapia, que reflejara la práctica local [2].

La variable principal del estudio fue la comparación de la supervivencia global (SG) de las pacientes tratadas con eribulina frente a las tratadas con TEM. Como principales variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva tumoral (ORR) y la duración de la respuesta (DR)[3].

La mayoría de las pacientes habían recibido más de 2 tratamientos previos de quimioterapia y un 50% más de 3. La mediana de duración de la última quimioterapia fue de 3,53 meses. Un 73,4% recibieron capecitabina previamente. Las pacientes del grupo de eribulina recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento. La mediana de supervivencia en el grupo de eribulina (mediana: 399 días/13,1 meses) en comparación con el grupo de TEM (mediana: 324 días/10,6 meses) mejoró en 75 días/2,5 meses. Los resultados de las variables secundarias siguieron la misma tendencia que la variable principal. La SLP fue mayor en el grupo de la eribulina (mediana: 110 días/3,6 meses frente a 66 días/2,2 meses). La tasa de respuesta objetiva (ORR) de eribulina conforme a los criterios RECIST fue del 13,2% según la revisión de los investigadores, mientras que en el grupo de TEM fue del 7,5%, respectivamente. Menos del 1% de pacientes de eribulina alcanzaron una respuesta completa. La mediana de duración de la respuesta (DR) en el grupo de eribulina fue de 128 días (4,2 meses). No se evaluó la calidad de vida [2].

### 3.2. Eribulina como tratamiento de, al menos, segunda línea

El estudio 301 con diseño similar al anterior, abierto, aleatorizado, paralelo, multicéntrico, comparó eribulina frente a capecitabina en monoterapia. Las pacientes podían haber recibido hasta 3 regímenes previos de quimioterapia, con un máximo de 2 para la enfermedad avanzada. El tratamiento previo debía haber incluido antraciclinas y taxanos de manera secuencial o en combinación y la enfermedad debía haber progresado durante o después del último régimen de quimioterapia [4]. Se permitió tanto el tratamiento hormonal previo como el tratamiento con trastuzumab, pero éstos debían haber sido suspendidos la semana previa o dos semanas antes de iniciar el tratamiento del estudio, respectivamente. No se permitió la inclusión de pacientes que hubiesen recibido trata-

miento previo con capecitabina. Al igual que para el estudio EMBRACE, entre los criterios de inclusión del estudio 301 se especificó que todas las toxicidades previas debidas a radio y/o quimioterapia debían haberse resuelto hasta al menos un grado 1. Únicamente se permitió la neuropatía sensorial estable hasta grado 2 y alopecia (cualquier grado). Las pacientes debían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional de 0 a 2 según ECOG [2].

Se aleatorizaron 1.102 pacientes, mediante un esquema 1:1 para recibir bien eribulina (554 pacientes) a una dosis de 1,23 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos, o capecitabina (548 pacientes) a una dosis de 2.500 mg/m<sup>2</sup>/día en dos tomas diarias, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. Los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable [4].

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de eribulina frente a capecitabina en términos de las dos variables primarias del estudio, SG y SLP. Como principales variables secundarias se incluyeron ORR y calidad de vida medida de acuerdo al cuestionario EORTC [2].

La mayoría de las pacientes del estudio (52%) recibió la medicación del estudio como tratamiento de 2<sup>a</sup> línea para la enfermedad avanzada o metastásica, mientras que un 20% lo recibió como 1<sup>a</sup> línea. Un 46,3% y 24,8% de la población en estudio fueron refractarias a taxanos y antraciclinas respectivamente, mientras que el 17,6% fueron refractarias a ambas. Se administró una mediana de 6 y 5 ciclos para eribulina y capecitabina respectivamente (4,1 y 3,5 meses respectivamente). Los resultados del análisis principal no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (mediana de 15,9 meses y 14,5 meses para eribulina y capecitabina, respectivamente), ni tampoco en términos de SLP (mediana de 4,2 meses y 4,1 meses para eribulina y capecitabina respectivamente) según la evaluación de los investigadores del estudio. El resultado estuvo respaldado por la evaluación de SLP (mediana de 4,1 meses y 4,2 meses para eribulina y capecitabina respectivamente). Si bien no se alcanzó el objetivo primario del estudio, se observó una tendencia numérica aunque no estadísticamente significativa en favor de eribulina para SG [3].

La tasa de respuesta objetiva según la evaluación del comité independiente tampoco mostró diferencias significativas entre los grupos de estudio: ORR del 11 % en el grupo de eribulina y 11,5% en el grupo de capecitabina. Los datos de calidad de vida de las pacientes no mostraron cambios clínicamente relevantes durante el estudio, ni tampoco diferencias entre los tratamientos [2].

## 4. CONCLUSIONES

La eribulina, además de actuar como agente antimitótico, hace que los tumores residuales sean menos agresivos y menos propensos a metastatizar al desencadenar un cambio de los fenotipos mesenquimáticos a los epiteliales invirtiendo EMT en MET. Es posible que la eribulina re-

gule la EMT y la respuesta inmune a través de la remodelación vascular y mejora de la perfusión tumoral.

El desarrollo clínico de eribulina, tal y como ocurre para un gran número de medicamentos oncológicos, ha ido avanzando desde las últimas líneas de tratamiento hacia líneas más tempranas. Los dos estudios pivotaes que han dado lugar a la indicación actualmente autorizada poseen un diseño similar si bien, se diferencian fundamentalmente en el número de líneas de tratamiento previas para la enfermedad avanzada que habían recibido las pacientes.

Hasta este momento, la eribulina ha demostrado proporcionar beneficio en las últimas líneas de tratamiento, aumentando la supervivencia de los pacientes de manera clínicamente relevante respecto al tratamiento de elección del médico. En una línea anterior (al menos como segunda línea de tratamiento de la enfermedad avanzada), los resultados del estudio 301 nos permiten afirmar que eribulina y capecitabina se posicionan como alternativas terapéuticas, ya que no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global ni de SLP.

Considerando los resultados de los estudios EMBRACE y 301, la experiencia de uso y manejo acumulado con capecitabina, se recomienda el uso de eribulina en pacientes que hayan fracasado al menos a dos líneas previas de tratamiento para la enfermedad avanzada y que hayan sido pretratadas con antraciclinas, taxanos y capecitabina.

## REFERENCIAS

- [1] "Asociación Española contra el cáncer." [Online]. Available: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/evolucion-cancer-mama>.
- [2] "Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven) en el cáncer de mama." [Online]. Available: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/eribulina-Halaven.pdf>.
- [3] G. Eslamian, C. Wilson, and R. Young, "Efficacy of eribulin in breast cancer: a short report on the emerging new data," *Oncotargets Ther.*, pp. 773–779, 2017.
- [4] U. Swami, U. Shah, and S. Goel, "Eribulin in Cancer Treatment," *Mar. Drugs*, vol. 13, pp. 5016–5058, 2015.
- [5] W. Goto, S. Kashiwagi, Y. Asano, K. Takada, T. Morisaki, H. Fujita, T. Takashima, M. Ohsawa, K. Hirakawa and M. Ohira, "Eribulin Promotes Antitumor Immune Responses in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer," *Anticancer Res.*, vol. 38, pp. 2929–2938, 2018.
- [6] C. M. Perry, "Eribulin," *Drugs*, vol. 71, no. 10, pp. 1321–1331, 2011.



**Carmen Frías Lobato** recibió el título de Graduada en Bioquímica con Mención en Bioquímica Molecular y Aplicada por la Universidad de Sevilla en el año 2017. Actualmente, es estudiante de primer curso del Máster en Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla

# LSD: *¿Lucy in the sky with diamonds?*

Alejandro Cuenca Martagón

**Resumen**— El LSD es una potente sustancia capaz de alterar la conducta y el estado de ánimo del consumidor. Esta droga nació casi por accidente en los años 40 y saltó a las calles varios años más tarde. Ha destacado por su uso médico, pero mayormente por sus fines recreacionales, influyendo así en nuestra cultura (psicodelia). Desde sus primeras síntesis, se realizaron muchas investigaciones para su uso clínico en el tratamiento de enfermedades mentales y físicas, pero con muchas incógnitas en su metodología. Actualmente, las investigaciones se topan con muchas trabas políticas y legales para poder conocer exhaustivamente su potencial clínico.

**Palabras Claves**— LSD, droga de abuso, alucinógeno, dietilamida de ácido lisérgico, psicodelia.



## 1. INTRODUCCIÓN

Desde sus orígenes, el hombre ha utilizado diversas sustancias, denominadas genéricamente drogas, en rituales místicos, ceremonias espirituales o reuniones sociales. Quizás, por su capacidad de alterar drásticamente la percepción sensorial, los alucinógenos han sido las drogas más utilizadas, tanto aquellas que se obtienen directamente por el consumo de ciertas plantas y hongos (peyote, ayahuasca, psilocibina), como las obtenidas mediante síntesis en laboratorio (dietilamida de ácido lisérgico, metanfetamina, éxtasis, ketamina...). En concreto, la dietilamida de ácido lisérgico, conocida como LSD-25 o simplemente LSD, debido a su gran poder para cambiar el estado de ánimo y provocar grandes efectos alucinógenos sensitivos (sobre todo visual y auditivo) provocó su gran popularidad desde las primeras síntesis. Actualmente existe un gran debate para su utilización en ciertos entornos científicos, debido a las duras leyes que lo regulan.

## 2. PRIMERA SÍNTESIS

En 1938 el químico suizo Albert Hofmann estaba trabajando en la estabilización del ácido lisérgico, un derivado de la ergotamina, sustancia química procedente de un hongo parásito del centeno comúnmente conocido como cornezuelo (*Claviceps purpurea*) que se utilizaba para tratar los síntomas de la migraña. Tras numerosos experimentos, acabó sintetizando por primera vez la dietilamida de ácido.

Cinco años más tarde, el científico suizo se expuso a esta droga por vía cutánea y comprobó sus efectos alucinógenos. En sus cuadernos de laboratorio explicó que se sintió mareado y tuvo alucinaciones, «imágenes fantásticas, formas extraordinarias con patrones de colores intensos, caleidoscópicos» [1].

Unos días más tarde, decidió probarlo intencionadamente vía oral para comprobar todos sus efectos. Tal y como él anotó, ingirió 250 µg de LSD (aproximadamente 10 veces la dosis mínima para causar efectos en el ser humano). Tras cuarenta minutos de la toma, comenzó a sentir los

efectos psicoactivos de la droga. El químico volvió a su casa acompañado de su ayudante en bicicleta y estuvo toda la tarde bajo los efectos de la sustancia.

A la mañana siguiente amaneció con la mente clara y sin dolores, y tan solo con algo de cansancio físico.

El químico Albert Hofmann fue, por tanto, el primer humano en sintetizar y experimentar los efectos de esta droga.

## 3. COMPUESTO QUÍMICO

La dietilamida del ácido lisérgico (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O; Figura 1) es un compuesto semisintético, ya que se obtiene a partir de alcaloides presentes en el hongo del centeno.

En cuanto a su farmacocinética, el LSD posee una semivida de eliminación de 3 horas tras su ingesta vía oral. Se metaboliza por vía hepática y se excreta por vía renal.

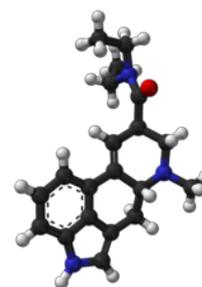


Fig 1. Molécula de LSD-25 (Imagen tomada de Wikimedia Commons)

### 3.1. Dosificación

Debido a la alta potencia de este compuesto en el cuerpo humano, las dosis se miden en unidades de microgramos. Una gota (aproximadamente 30 µg) es suficiente para que el compuesto comience a hacer efecto en el organismo. En la Tabla 1 se muestran las diferentes dosis y sus cantidades en el cuerpo humano.

TABLA 1  
DOSIS DE LA SUSTANCIA EN EL CUERPO

Dosis	Cantidad
Dosis mínima (dosis umbral)	20-30 µg
Dosis media	50-150 µg
Dosis alta	200-250 µg

Estas cantidades son valores estimados del compuesto puro sin adulterar.

Normalmente este ácido se distribuye en el mercado negro a través de papel secante ('tripi') o en gominolas. La gran variación de pureza y adulteraciones por dosis supone un gran riesgo para el consumidor [1].

### 3.2. Efectos

Los efectos del LSD varían mucho dependiendo de la cantidad ingerida, el entorno donde se realiza la ingesta y el estado ánimo del consumidor. Este compuesto actúa rápidamente sobre el sistema nervioso central tras la ingestión.

Por un lado, entre los efectos físicos destacan: dilatación de las pupilas, aumento de la temperatura corporal, de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, sudoración, inapetencia sexual, insomnio, sequedad de boca y temblores.

Por otro lado, sus efectos psicológicos más significativos son pequeñas distorsiones de la percepción (principalmente visuales y auditivas) alucinaciones y desconexión de la realidad. En algunos casos puede producirse el fenómeno de sinestesia, teniendo la impresión de poder oír los colores y ver los sonidos.

### 3.3. Un viaje sin retorno: ¿mito o realidad?

Existe una creencia social sobre el daño permanente de este compuesto en el cuerpo humano y su personalidad. Un experimento realizado en 2003 con LSD radioactivo demostró que, debido a su forma similar a la serotonina, la molécula permanecía en una región del cerebro llamada *claustrum* tras su eliminación en sangre. El LSD permanecería ahí seis o siete horas y posteriormente iría depurándose. De este modo se comprobó que no se causaban daños físicos de por vida en el cerebro.

Pese a ello, los científicos explican que su consumo en personas con predisposición genética a enfermedades mentales (esquizofrenia, depresión...) podrían adelantar la edad de manifestación debido a episodios de psicosis y estrés causados por el LSD [2].

### 3.4. Dependencia y tolerancia

En 2007, David Nutt, Leslie King y William Saulsbury, tres expertos en psiquiatría de la Royal College of Psychiatrists, [3] realizaron un estudio exhaustivo de las drogas más comunes y publicaron una tabla clasificándolas según su daño físico y dependencia (Figura 2).

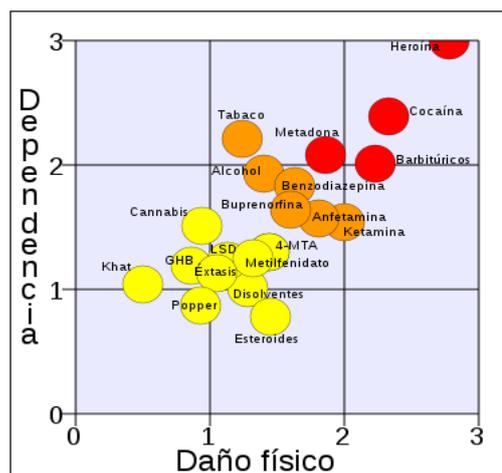


Fig 2. Ranking de drogas más comunes [3]

El LSD se halla en un puesto de dependencia y daño físico de aproximadamente 1,2; bastante por detrás de drogas legales como el alcohol o el tabaco.

Esta menor dependencia física provoca que el daño sea menor. Sin embargo, se puede llegar a convertir en una dependencia psicológica, lo que podría causar que el consumidor complemente y/o sustituya el consumo con otras drogas.

### 3.5. Uso clínico

Desde su primera síntesis, este compuesto se utilizó para realizar gran cantidad de experimentos relacionados con problemas en la conducta y la esquizofrenia. Su forma muy similar a la serotonina provocaba que los receptores cerebrales también pudiesen interactuar con esta sustancia.

Tras las primeras pruebas con animales, los científicos pasaron a utilizar alucinógenos con pacientes. Los reportes mostraban que sus conductas cambiaban y en bastantes casos de manera notoria.

En los años 60, el doctor Gary Fisher realizó un experimento suministrando bajas dosis de alucinógenos a niños con autismo severo y esquizofrenia infantil. Los resultados fueron bastante positivos, en comparación con las terapias tradicionales realizadas hasta ese momento. [4]

En esa misma época, la CIA también realizaba experimentos clandestinos con esta sustancia. Pruebas de dudoso control, realizadas incluso a ciudadanos sin su consentimiento, en algunos casos para amedrentar a la opinión pública con la visión negativa de la sustancia. Uno de los ejemplos más famosos fue su utilización con el científico militar Franklin Olson que tras su muerte en extrañas circunstancias, el Gobierno de los Estados Unidos aceptó que le habían suministrado grandes dosis de LSD sin su conocimiento [5].

Otro exponente de las investigaciones en este campo fue Salvador Roquet. Se dedicó a administración de grandes dosis de LSD a sus pacientes con problemas psíquicos como depresión o esquizofrenia para provocar grandes

reestructuraciones en su psique y a partir de ahí, poder construir para superar sus miedos, falta de autoestima y mejorar sus desórdenes. Durante la terapia aplicaba técnicas de sobreestimulación sensorial con proyección de imágenes y emisión de música para activar a los pacientes. Hasta el cierre de su clínica por prácticas indebidas, el Doctor Roquete trató a más de 1700 pacientes atribuyéndose más de un 80% de pacientes con mejorías.

Hoy en día, existen muchos expertos en la materia que critican y niegan la validez de los métodos utilizados en las investigaciones de los años 60 y 70 con esta droga. La buena praxis por parte del terapeuta-investigador son claves para unos resultados concluyentes [6]. *La analogía del LSD y el bisturí es evidente, cuando se usa terapéuticamente. El bisturí necesita un cirujano muy diestro, para una determinada intervención quirúrgica, sin él, el bisturí es peligroso, y además en este caso el bisturí está en ocasiones enmohecido y oxidado.* (de Bold, R.,1967) [7].

#### 4. PSICODELIA

Este término fue acuñado por el psiquiatra Humphry Osmond a finales de los años 50. Su significado procede del griego “que manifiesta el alma”.

La psicodelia engloba los distintos esfuerzos por proyectar el alma en la cultura (música, arte, escultura, literatura) surgidos en los años 60 ligada al consumo de drogas psicodélicas (mayoritariamente LSD). Ha sido considerada un elemento decisivo en la contracultura de la época.

Algunas de las obras musicales influidas por esta cultura se convirtieron en símbolos como *Lucy in the sky with diamonds* de The Beatles o el álbum de The Jimi Hendrix Experience (Figura 3).



Fig 3. Carátula del disco *The Jimi Hendrix Experience* (Imagen tomada de Wikimedia Commons)

#### 5. CONCLUSIÓN

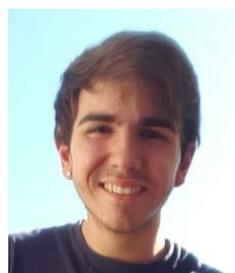
Los resultados de las investigaciones y terapias realizadas en los años 60 y 70 con esta sustancia, tienen un papel anecdótico debido a los fallos metodológicos de la época criticados por científicos de hoy en día. Pese a las discusiones metodológicas, su baja capacidad adictiva y toxicidad en humanos, en pequeñas dosis, han quedado más que demostradas. Actualmente, debido a razones políticas, con poco peso científico, los estudios con esta sustan-

cia se encuentran prácticamente prohibidos, lo que dificulta enormemente el avance de su investigación.

De este modo, debería encontrarse un punto medio entre las políticas prohibicionistas y la ilusión del movimiento psicodélico que concebían esta droga como una panacea para la humanidad, para llegar a conocer exhaustivamente el potencial de esta droga para sus aplicaciones clínicas.

#### REFERENCIAS

- [1] Albert Hofmann *LSD-My problema child*. McGraw Hill, pp 12-25 1980
- [2] Web de revista VICE. [https://www.vice.com/es\\_mx/article/gv8434/el-ld-td-puede-freir-el-cerebro-de-forma-permanente-mito-o-realidad](https://www.vice.com/es_mx/article/gv8434/el-ld-td-puede-freir-el-cerebro-de-forma-permanente-mito-o-realidad)
- [3] Nutt, D, King LA, SaulsBury W, Blakemore C. “Development of a rational scale to asses the harm of drugs of potential misuse”. *The lancet*, vol. 369, no. 9566, pp. 1047-1053, March 2007, doi:10.1016/S0140-6736(07)60464-4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382831?dopt=Abstract>. 2007
- [4] Gary Fisher. “ Tratamiento de la esquizofrenia infantil utilizando LSD y psilocibina” *MAPS*, <http://www.imaginaria.org/fisher.htm>. 1997
- [5] Masters, R.E.L., Jean Houston, *LSD: Los secretos de la experiencia psicodélica*. Bruguera, 1976
- [6] Manuel Villaescusa. “Aplicaciones de la LSD en psicoterapia: una historia interrumpida”. <http://www.neip.info/downloads/villaescusa/lsd.pdf>
- [7] F.Freixa, P.A. Soler Insa y colaboradores, *Toxicomanias, un enfoque multidisciplinario*. Fontanella, pp 236-243, 1981



**Alejandro Cuenca Martagón** estudiante de Biotecnología de primer curso en la Universidad Pablo de Olavide.

# Nanopartículas y Nutrición

María Moreno López

**Resumen**— La nanotecnología es un enfoque innovador que presenta aplicaciones potenciales en la nutrición. Los fitoquímicos tienen un potencial prometedor para fomentar la salud, así como para prevenir y tratar algunas enfermedades. Sin embargo, la baja solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad y especificidad, junto con los efectos secundarios observados cuando se usan niveles altos, han limitado su aplicación. Las nanopartículas pueden aumentar la solubilidad y la estabilidad, mejorar su absorción, protegerlos de la degradación prematura en el cuerpo y prolongar su tiempo de circulación. Además, las nanopartículas exhiben una alta eficiencia de captación diferencial en células o tejidos diana, mejorando la penetración y el efecto, reduciendo así la toxicidad. En esta revisión, se describen nanopartículas biocompatibles y biodegradables comúnmente utilizadas, incluidos liposomas, emulsiones, micelas, nanopartículas de ácido poli(láctico-coglicólico), así como el uso de nanopartículas de selenio como suplemento dietético.

**Palabras Claves**— Biodisponibilidad, Fitoquímico, Nanopartículas de Selenio, Nutrición, Suplemento dietético.



## 1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es una herramienta prometidora en muchos campos de investigación, como el farmacéutico, la diagnosis, el ambiental, la ingeniería, el energético, la electrónica e industrias químicas.

Debido a las propiedades de los nanomateriales, se desarrollan diversos productos con funciones y características únicas, incluyendo tamaño, forma, propiedades de superficie, estado de agregación, solubilidad, estructura y composición química.

La mayoría de los procesos biológicos ocurren a escala nanométrica, por ello, la nanotecnología tiene un futuro prometedor en el desarrollo de nuevos agentes preventivos, diagnósticos y terapéuticos. Muchos nutrientes, fitoquímicos y otros compuestos naturales se pueden cargar en nanopartículas constituidas por materiales biocompatibles y biodegradables, que mejorarán la solubilidad acuosa, estabilidad, biodisponibilidad, tiempo de circulación y especificidad de estos compuestos [1].

## 2. NANOPARTÍCULAS BIODEGRADABLES Y BIOCOMPATIBLES

Las nanopartículas biocompatibles y biodegradables comunes incluyen nanoliposomas, nanoemulsiones, micelas y nanopartículas de ácido poli(láctico-coglicólico) (PLGA).

### 2.1. Nanoliposomas

Los liposomas están disponibles en el mercado para tratar diferentes enfermedades. Debido a su carácter bifásico, pueden servir como portadores tanto hidrofílicos como hidrofóbicos.

El término nanoliposoma se refiere al tamaño nanométrico de los liposomas. Aunque los liposomas y los nanoliposomas tengan la misma composición química, el tamaño más pequeño de los liposomas producen una mayor área de encapsulado, proporcionando así un mayor po-

tencial para aumentar la biodisponibilidad.

Los métodos comúnmente utilizados para sintetizar nanoliposomas incluyen sonicación, extrusión, congelación-descongelación, inyección de éter y microfluidización.

Los nanoliposomas pueden ser administrados por vía parenteral, oral, tópica o por vía nasal. Sin embargo, los nanoliposomas son reconocidos por el sistema circulatorio como partículas extrañas y son rápidamente eliminados por el sistema reticuloendotelial (RES). Por lo tanto, se requiere una estabilización química que puede ser lograda por el recubrimiento de los nanoliposomas con polímeros inertes. El recubrimiento con polímeros reduce la adsorción de opsoninas y evita la rápida degradación por RES. En 1995, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la primera droga liposomal, en concreto un medicamento, Doxil, para el tratamiento del sarcoma de Kaposi. Doxil es una suspensión líquida de nanoliposomas estabilizados que contienen doxorubicina y tienen un tamaño de 80 a 100 nm. Estos nanoliposomas disminuyen significativamente la cardiotoxicidad de la doxorubicina y aumentan el tiempo de circulación. Debido al éxito de la doxorubicina liposomal, se han desarrollado muchas formulaciones nanoliposomales.

### 2.2. Emulsiones

Una emulsión es una mezcla compuesta de dos líquidos inmiscibles. Cuando el aceite se dispersa, se forman gotitas a través de la fase; esto se conoce como emulsiones de aceite en agua. Por el contrario, una disolución acuosa dispersa en fase oleosa se conoce como emulsiones de agua en aceite. Para dispersar dos líquidos inmiscibles y para estabilizar la estructura de la emulsión, se requiere un surfactante o un emulsionante.

Los emulsionantes pueden reducir la tensión interfacial, crear una película en una fase para repeler la otra fase, mantener y estabilizar la estructura de la emulsión, y aumentar la viscosidad del medio.

La mayoría de las emulsiones, son de tipo aceite en agua,

especialmente aquellas diseñadas para administración parenteral u oral. En 1972, la FDA aprobó la primera emulsión de grasa intravenosa, Intralipid, que estaba compuesta de fosfolípidos procedentes del huevo, aceite de soja y glicerina. Intralipid se utiliza para administrar ácidos grasos esenciales mediante inyección intravenosa para los pacientes que no pueden absorber esos nutrientes a través de la dieta.

La emulsión se puede usar para administrar muchos lípidos bioactivos y componentes hidrofóbicos que incluyen ácidos grasos omega-3, carotenoides, fitosteroles, flavonoides y otros fitoquímicos.

La sonicación, la homogenización y la microfluidización son métodos comunes para hacer nanoemulsiones en la escala de laboratorio.

### 2.3. Micelas

Las micelas pertenecen a un grupo de coloides anfipáticos, que están compuestos de monómeros anfipáticos que incluyen fosfolípidos y algunos polímeros.

Las micelas poliméricas están hechas de copolímeros que consisten en unidades monoméricas hidrofóbicas e hidrofílicas.

Las micelas se han usado como portadores de compuestos hidrófobos para administración oral, nasal, tópica, parenteral y ocular. Las micelas pueden aumentar la solubilidad de compuestos hidrofóbicos, extender su tiempo de circulación sanguínea, aumentar la especificidad de la diana en tejidos dañados y disminuir la toxicidad en tejidos sanos.

### 2.4. Nanopartículas de PLGA

PLGA es un polímero biocompatible y biodegradable ampliamente utilizado. Debido a su baja toxicidad, ha sido aprobado por la FDA para el desarrollo de dispositivos terapéuticos. PLGA puede ser hidrolizado por el cuerpo y produce ácido láctico biodegradable. Las nanopartículas de PLGA se han usado como portadoras de muchos fitoquímicos como la quercetina y la curcumina.

La evaporación del disolvente, la emulsificación-difusión y los métodos de nanoprecipitación se pueden utilizar para sintetizar nanopartículas de PLGA.

## 3. MEJORA DE LAS CARACTERÍSTICAS Y BIOACTIVIDADES DE FITOQUÍMICOS POR NANOTECNOLOGÍA

Muchos compuestos naturales, especialmente los fitoquímicos, pueden tener un potencial preventivo y terapéutico para las enfermedades. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos tienen bajos niveles de solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad y especificidad. Esto ocurre con el galato de epigallocatequina, que se encuentra en el té verde, el resveratrol, que se encuentra en las uvas, la curcumina, que se encuentra en la cúrcuma y la quercetina, que se encuentra en las cebollas rojas. Esto representa una oportunidad excelente para introducir nanopartículas y resolver estos problemas.

### 3.1. Galato de epigallocatequina

El té verde es una bebida popular compuesta por catequinas. Las más abundantes y bioactivas son galatos de epigallocatequina (EGCG). El consumo de EGCG tiene varios beneficios como antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral y propiedades antiangiogénicas.

EGCG es estable en una disolución ácida pero se degrada rápidamente en fluidos corporales (a pH 7.4). EGCG puede ser encapsulado en nanopartículas, aportándole mayor estabilidad.

El EGCG se carga en liposomas y en liposomas recubiertos de quitosano, con un tamaño menor de 100 nm de diámetro.

Las nanopartículas son internalizadas en los enterocitos y transportadas por ellos. Se mueven fuera de la membrana basolateral a través de exocitosis para ingresar al torrente sanguíneo o linfático. Las nanopartículas de menos de 500 nm de diámetro se internalizan a través de la endocitosis mediada por clatrina y caveolas. El proceso de endocitosis se puede mejorar modificando las nanopartículas, por ejemplo, agregando PEG o cargas positivas en la superficie de las nanopartículas.

### 3.2. Quercetina

La quercetina es una planta de la que deriva el flavonol, y es abundante en alcaparras, bayas, alforfón, hojas de té verde y negro, manzana, cebolla, brócoli y otros vegetales verdes. Los estudios han demostrado que la quercetina tiene propiedades antioxidantes, antivirales, antiinflamatorias y antitumorales. Sin embargo, su baja solubilidad acuosa y biodisponibilidad y su rápida metabolización, reduce su eficacia para prevenir o tratar enfermedades.

Utilizando nanomicelas, la solubilidad acuosa de la quercetina aumenta hasta 110 veces. Además, se observa un patrón de liberación sostenida cuando la quercetina se carga en nanopartículas, incluyendo nanopartículas de PLGA, nanopartículas sólidas lipídicas (SLNs) y acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLCs).

La encapsulación de quercetina en nanopartículas biodegradables puede ayudar a retrasar su metabolismo y mantener niveles de quercetina en sangre y otros tejidos durante un periodo prolongado.

### 3.3. Resveratrol

El resveratrol es un polifenol natural abundante en la piel de uvas rojas y otras frutas. El resveratrol posee dos isómeros estructurales: cis y trans-resveratrol. Bajo la exposición a los rayos UV, el trans-resveratrol se convierte en cis-resveratrol. La nanoencapsulación protege el trans-resveratrol de la degradación de la exposición a la luz y por lo tanto, aumenta su estabilidad. Las nanopartículas tales como liposomas, SLNs, nanoesferas y nanocápsulas poliméricas aumentan la fotoestabilidad del trans-resveratrol y mantienen las concentraciones durante más tiempo.

### 3.4. Curcumina

La curcumina es un curcuminóide hidrofóbico presente en la cúrcuma. Ha demostrado tener varios efectos beneficiosos como propiedades antiinflamatorias, antiangio-

génicas y antitumorígenicas y puede ayudar a prevenir o incluso a tratar algunas enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. A pesar de estas ventajas, la curcumina tiene poca solubilidad acuosa, baja biodisponibilidad y se metaboliza rápidamente. Para ello, se han desarrollado nanopartículas biocompatibles y biodegradables.

La encapsulación de curcumina en SLNs, nanoemulsiones y nanopartículas de PLGA, hace que la biodisponibilidad mejore más del doble. Además mejora la solubilidad acuosa y la estabilidad química. Se ha observado que la administración intravenosa de nanocurcumina, hace que las concentraciones de curcumina en sangre y el tiempo de circulación incrementen significativamente [2].

#### **4. NANOPARTÍCULAS DE SELENIO COMO SUPLEMENTO NUTRICIONAL**

El selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco Jöns Jacob Berzelius. Al principio, la comunidad científica pensó que el selenio era tóxico, pero en la década de 1950 se descubrió que el selenio era un elemento esencial para los seres vivos, lo que significa que debido a que no puede ser producido, debe ser obtenido de la dieta. El selenio es crucial para el cuerpo ya que protege de daños a células y tejidos. El selenio es útil para la prevención de diversas enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares, artritis, distrofia muscular y fibrosis quística. Es ampliamente utilizado como suplemento dietético, principalmente por su relación con la inmunidad y el cáncer.

La síntesis y la aplicación de las nanopartículas de selenio (SeNPs) llamaron la atención debido a diversas ventajas incluidas la estabilidad química, la biocompatibilidad y la baja toxicidad. Con el creciente interés en la ingesta de selenio, las nanopartículas se sugieren como suplemento.

##### **4.1. Síntesis de nanopartículas de selenio**

El diseño y la síntesis de SeNP requieren el control de los factores que pueden afectar directamente a las propiedades de las nanopartículas, como tamaño, forma, funcionalidad de superficie y composición. Los métodos físicos más utilizados para la síntesis de SeNPs incluyen tratamientos hidrotermales, irradiación y ablación con láser. La ablación láser muestra muchos beneficios para la síntesis de SeNPs en comparación con otros métodos debido a la falta de contaminación con reactivos químicos, equipo de bajo costo y gran estabilidad.

Las SeNPs se sintetizan mediante ablación con un láser líquido en agua desionizada a partir de sedimentos cristalinos de una disolución coloidal de selenio. La separación de partículas pequeñas (menores de 100 nm), se puede llevar a cabo por centrifugación para obtener partículas de 60 nm.

Para la síntesis química, los métodos más utilizados son la reducción química y la estabilización por diversos agentes químicos.

##### **4.2. Selenio para suplementación dietética**

Las formas solubles de selenio se absorben principalmente en la parte inferior del intestino delgado. La mayoría de

las proteínas de selenio juegan un papel importante en la regulación del estado redox y en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

En general, el selenio se obtiene de los alimentos, pero en algunas zonas geográficas pobres en contenido de selenio o en el caso de algunas enfermedades, la ingesta diaria de selenio debe aumentar. Las enfermedades en las cuales se recomiendan suplementos de selenio incluyen VIH, enfermedad de Crohn, enfermedades cardiovasculares y enfermedades del tiroides, entre otras. También se recomienda la administración de suplementos de selenio en personas sometidas a diálisis renal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el intervalo de concentración segura de selenio (entre deficiencia y nivel tóxico) es muy estrecho. La biodisponibilidad de selenio varía según varios factores, incluidos forma química, solubilidad, otros componentes dietéticos, estado fisiológico y estado de selenio en el organismo. Muchas personas, toman suplementos de selenio debido a campañas de publicidad masiva y no son conscientes del riesgo de sobredosis de selenio. La ingesta crónica alta de suplementos de selenio causa un olor a ajo en el aliento, un sabor metálico en la boca y selenosis, que se manifiesta mediante la pérdida de pelo y uñas, fragilidad, lesiones de la piel y sistema nervioso, náuseas, diarreas, dientes manchados, fatiga, erupciones en la piel y anormalidades del sistema nervioso.

El suplemento de selenio más utilizado es el inorgánico selenita de sodio, SeMet orgánico o levaduras de selenio ricas en SeMet. La dosis diaria recomendada para adultos es 55 µg/día en Estados Unidos y varía de 55 a 70 µg/día en Europa.

##### **4.3. Potencial de nanopartículas de selenio en la suplementación de la dieta**

En general, la absorción y el metabolismo de las nanopartículas en el tracto gastrointestinal (GIT) ya han sido descritos. Brevemente, la superficie del GIT está cubierta por mucosa secretada por las células epiteliales, desde el estómago hasta el colon. El grosor de la mucosa total varía desde 200 µm en el intestino delgado hasta 480 a 800 µm en el intestino grueso. Investigaciones iniciales esperaban que las nanopartículas no fueran capaces de penetrar a través de la capa de mucosa, pero investigaciones posteriores han demostrado que el tamaño de los poros en el mucosa es de 100 µm de espesor y por lo tanto, puede permitir el transporte de nanopartículas a través de la capa. A partir de esto, se puede concluir que el tamaño de las nanopartículas es importante para la absorción a través de la barrera mucosa, así como la carga. Después de la penetración a través de la capa de mucina, las nanopartículas deben superar las células epiteliales, que están polarizadas y a menudo organizadas en varias capas. Una posible forma de penetración de las nanopartículas en el tejido celular es el transporte activo. Las nanopartículas se excretan del tejido celular mediante trancitosis o exocitosis. En el caso de SeNPs, la ingesta en el GIT humano, la absorción, la translocación y excreción de las nanopartículas están determinadas por diversos parámetros, incluido el tamaño y las propiedades de la superficie.

Por otra parte, la interacción con las proteínas influye en la química de la superficie y en la carga de las nanopartículas. Cambios en el pH en condiciones del GIT, puede dar lugar a la acumulación de nanopartículas. Se ha estimado que el tamaño de la nanopartícula en condiciones enzimáticas, a un pH de 2, tiende a ser más pequeña (2-11 nm), y a pH 7, ocurre el efecto contrario, tiende a ser más grande (50 nm). Desde esta perspectiva, está claro que las enzimas gástricas podrían causar cambios significativos en combinación con el pH.

Para la estabilización de las SeNPs, se podrían usar polímeros. Por ejemplo, un estudio sintetizó SeNPs estabilizadas con quitosano. El quitosano es un polisacárido natural utilizado abundantemente como portador de varios medicamentos debido a su baja toxicidad y por su capacidad para mejorar la bioadherencia y biodisponibilidad del fármaco. El lanzamiento de SeNPs fue probado en varios fluidos, que simulaban sudor, fluido gástrico e intestinal, para inducir condiciones bajo las cuales las nanopartículas son degradadas. En base a los resultados, las SeNPs estabilizadas con quitosano exhibieron una excelente estabilidad con respecto al pH y a las enzimas. Otras investigaciones sugieren que el tamaño de las nanopartículas juega un papel importante en su actividad biológica. Generalmente, las nanopartículas más pequeñas son más activas que la de mayor tamaño, mientras que las de menor tamaño ejercen un efecto citotóxico más fuerte sobre la célula endotelial [3].

## 5. CONCLUSIONES

La nanomedicina es un campo muy prometedor, especialmente cuando se aplica a la prevención de enfermedades y el tratamiento con fitoquímicos y otros suplementos dietéticos. Sin embargo, es un campo muy nuevo que presenta limitaciones y desafíos en aspectos técnicos y traslacionales. El principal desafío es la toxicidad de las nanopartículas. Muchos componentes, como ácidos nucleicos, péptidos y proteínas, pueden funcionar como antígenos, dando lugar a un aumento de la inmunotoxicidad. Por otra parte, si la eficacia de la encapsulación y la capacidad de carga de las nanopartículas son bajas, las personas a las que son administradas pueden recibir grandes cantidades de nanovehículos que contienen tensioactivos o emulsionantes, que pueden causar efectos adversos. La incorporación de ligandos puede aumentar la entrega dirigida de fitoquímicos encapsulados a células anormales específicas, disminuyendo así la toxicidad y efectos adversos.

Otro tema relevante que merece la pena destacar, es la vía de administración de las nanopartículas. En general, la administración oral es la más práctica y aceptable para la administración a largo plazo de fitoquímicos y suplementos dietéticos. Sin embargo, se sabe poco sobre la absorción y metabolismo de nanopartículas en el tracto gastrointestinal, por lo tanto existen datos limitados sobre la biodisponibilidad de los nanovehículos y su farmacocinética en tejidos específicos.

Finalmente, el coste es otra de las principales limitaciones. De hecho, la síntesis de nanopartículas, es-

pecialmente las multifuncionales, es un proceso complicado, que requiere materiales especiales y condiciones óptimas. Disminuir el coste es fundamental en la aplicación de la nanotecnología en investigación nutricional.

Actualmente se dispone de muchos tipos de nanopartículas, constituidas por materiales biocompatibles y biodegradables, y aptas para encapsular compuestos bioactivos. Cada tipo tiene sus propias características, ventajas y desventajas. Las nanopartículas pueden superar algunas limitaciones en el uso de fitoquímicos y suplementos dietéticos para fomentar la salud.

## Referencias

- [1] Sciences, N., Srinivas, P. R., Philbert, M., Vu, T. Q., Huang, Q., Kokini, J. L., Ross, S. a. (2010). Nanotechnology Research: Applications in. *Sciences-New York*, (May), 119-124. <https://doi.org/10.3945/jn.109.115048.119>
- [2] Wang, S., Su, R., Nie, S., Sun, M., Zhang, J., Wu, D., & Moustaid-Moussa, N. (2014). Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 363-376. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.002>
- [3] Skalickova, S., Milosavljevic, V., Cihalova, K., Horky, P., Richtera, L., & Adam, V. (2017). Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.001>



**María Moreno López** recibió el título de Nutrición y Dietética Humana por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, en 2016. Actualmente está estudiando el Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Nanopartículas recubiertas con membranas celulares empleadas en vectorización de fármacos

Daniel Chaves Collantes

**Resumen**— Las nanopartículas recubiertas con membranas celulares son construcciones biomiméticas compuestas de un núcleo, la nanopartícula en sí, y un recubrimiento originado a partir de una membrana extraída de una célula. Este “disfraz” permite que el organismo anfitrión perciba a la nanopartícula como a la propia célula de la que procede el recubrimiento y, de este modo, la nanopartícula es capaz de interactuar con el medio que la rodea mediante las proteínas, polisacáridos y otros componentes que expresa en su superficie la membrana de la célula donante. Este método de funcionalización, permite emplear las nanopartículas en numerosas y novedosas aplicaciones terapéuticas, proveyendo así de soluciones naturales a muchos problemas en el ámbito de la biomedicina. Es un grupo de técnicas de lo más versátil, ya que las aplicaciones potenciales en las que pueden emplearse varían dependiendo del origen de la membrana celular y de la composición de la propia nanopartícula. Esta revisión se centra en la vectorización de fármacos, una de las ramas más prometedoras de la biomedicina en las que esta tecnología está generando oportunidades y potenciales aplicaciones.

**Palabras Claves**— Nanopartícula, membrana, vectorización, recubrimiento, quimioterapia, bactericida, inflamación.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas son entidades con propiedades únicas derivadas de su tamaño. Esto se debe a que se encuentran en un intervalo específico situado entre la escala atómica y el bulk (materiales macroscópicos que no se encuentran en la nanoescala). Entre las cualidades que les confieren sus rasgos únicos cabe destacar, por ejemplo, que su reducido tamaño conlleva un considerable aumento de su superficie específica, lo que implica un mayor número de átomos expuestos y, por tanto, una mayor reactividad y solubilidad en comparación con materiales bulk. Otras propiedades, como el punto de fusión o la resistencia mecánica también se ven alteradas. Las nanopartículas pueden, además, ser sintetizadas en una amplia gama de tamaños y materiales. Todas estas facultades hacen de los nanomateriales instrumentos de gran versatilidad aprovechables por numerosas ciencias, como es el caso de la biomedicina.

Recientemente, gracias a propiedades tan novedosas como la capacidad de cargar altas cantidades de fármacos y de liberarlas de forma controlada, transportar medicamentos hidrofóbicos o la facultad de acumularse de forma pasiva en órganos en base a su tamaño, forma o carga superficial, las nanopartículas están ofreciendo alternativas para resolver algunos de los problemas a los que se enfrenta la biomedicina, como es el caso de la vectorización de fármacos. [1], [2], [3], [4], [5]

Las nanopartículas pueden ser funcionalizadas en su superficie mediante la adición de ligandos o grupos funcionales específicos, modificando así su capacidad de interactuar con el medio. En lo referente a la vectorización de fármacos, gracias a esta facultad, se puede conseguir que un medicamento encapsulado en el interior de una nano-

partícula aumente su biodisponibilidad y/o su especificidad por un tejido concreto. [6]

Hasta ahora, las nanopartículas han sido funcionalizadas tradicionalmente mediante técnicas *bottom-up*, las cuales requieren la identificación precisa de las modificaciones que se van a incorporar a la superficie de la nanopartícula y de sus mecanismos de acción asociados. Estas técnicas, por tanto, solo son capaces de reproducir interacciones biológicas conocidas, sin embargo, la realidad es que los procesos biológicos son a menudo resultado de un complejo grupo de interacciones en el que participan múltiples factores, muchos de los cuales aún se desconocen.

En los últimos años, se han desarrollado las nanopartículas recubiertas con membranas celulares, que son constructos biomiméticos compuestos por un núcleo constituido por la nanopartícula en sí, y una membrana celular extraída de una célula fuente que lo recubre. Debido a que los métodos mediante los cuales se sintetizan se basan en técnicas que conservan la integridad de las membranas celulares, estas nanopartículas son capaces de retener y expresar en su superficie la intrincada red de moléculas presente en las mismas, evitando así la necesidad de aplicar complicadas técnicas de análisis que, por otra parte, no garantizan la completa caracterización de todos los componentes presentes en las membranas celulares. Las nanopartículas recubiertas con membranas celulares son capaces de imitar, en gran medida, las interacciones que definen a una célula real, ya que presentan en su superficie los ligandos que definen su actividad. Esta propiedad les confiere un gran interés como instrumentos en el desarrollo de numerosas aplicaciones clínicas, especialmente en el ámbito de la vectorización de fármacos.

## 2. SÍNTESIS

Las primeras nanopartículas recubiertas con membranas celulares se sintetizaron a partir de células anucleares (eritrocitos) y un núcleo compuesto por nanopartículas poliméricas cargadas negativamente. En estas primeras etapas, la membrana se extraía mediante tratamiento hipotónico y el recubrimiento se llevaba a cabo mediante extrusión. [7] La tecnología actual, sin embargo, es capaz de aislar también membranas de células nucleadas, mediante el empleo de técnicas como la centrifugación diferencial o la creación de gradientes de sacarosa descritas por Suski et al. y Boone et al., respectivamente. [8], [9] También aparecieron nuevas técnicas de recubrimiento, como el método de sonicación, o la síntesis en el interior de vesículas celulares a través de la técnica de gelificación con plantilla de membrana celular. [10], [11] Estos procedimientos han demostrado su éxito a la hora de recubrir las nanopartículas y de retener las proteínas de membrana en la orientación adecuada, probablemente, debido a la presencia de cargas asimétricas en las membranas celulares, lo que provoca que se dispongan alrededor de las nanopartículas de forma que se minimize la repulsión de cargas. [12] Con estas tecnologías, se pueden recubrir nanopartículas cuyo tamaño oscila entre los 65 y 340 nm, esto implica la posibilidad de sintetizar constructos de tamaños muy variados destinados a diferentes aplicaciones clínicas. Cabe destacar que las nanopartículas sintetizadas mediante los métodos que se han descrito, se mantienen estables en condiciones de elevada tensión cortante, lo que las hace adecuadas para su uso en aplicaciones *in vivo*.

## 3. APLICACIONES EN VECTORIZACIÓN DE FÁRMACOS

### 3.1. Stealth coating y transporte de fármacos no específico

Uno de los mayores problemas que presenta el uso de nanopartículas en aplicaciones *in vivo* es que, tras una segunda exposición, el sistema inmune es capaz de procesar las nanopartículas en el organismo de forma más rápida. Esto implica que en administraciones consecutivas se deba aumentar la dosis para obtener los efectos deseados lo que puede llevar a la aparición de efectos secundarios o toxicidad. En tal situación, una estrategia empleada habitualmente es la funcionalización con polietilenglicol (PEG), un polímero que forma una capa flexible en la superficie de la nanopartícula y previene la opsonización por impedimentos estéricos. Si los anticuerpos no son capaces de adsorberse a la superficie de la nanopartículas, la eliminación mediante fagocitosis no es posible, lo que produce un aumento considerable del tiempo que la nanopartícula permanece en circulación. [13] Sin embargo, investigaciones recientes muestran que algunos pacientes pueden desarrollar reacciones autoinmunes frente al PEG, lo que demuestra evidentes limitaciones asociadas a esta técnica. [14]

Una interesante alternativa al PEG es el empleo de recubrimientos con membranas procedentes de células, como

eritrocitos, que permanecen largo tiempo en circulación. Los glóbulos rojos son capaces de mantenerse en el torrente sanguíneo alrededor de 100-120 días, después son eliminados por el sistema inmune. Esta propiedad, les es conferida, en parte, por la presencia del marcador CD47, una proteína localizada en la superficie de las membranas de algunos tipos celulares. Cuando CD47 es reconocido por SIRP $\alpha$ , un factor expresado por células fagocíticas, se inhibe el mecanismo de fagocitosis y la célula, o en este caso la nanopartícula, no es fagocitada. [15] Las técnicas de recubrimiento de nanopartículas con membranas de eritrocitos toman ventaja de la presencia de CD47, así como de otros factores localizados en la membrana de estas células, para alargar la vida media de las nanopartículas en el organismo. En los experimentos de Hu et al., se sintetizaron nanopartículas de PLGA y se recubrieron con membranas de glóbulos rojos. Los resultados indicaron que las partículas tratadas con este método, permanecían de media alrededor de 40 horas en circulación, frente a las tratadas con PEG, que solo eran capaces de mantenerse aproximadamente 16 horas. [7] Estas nanopartículas, además, han demostrado no producir efectos tóxicos aparentes y, tras su readministración, no desencadenan reacciones autoinmunes. [16], [17] Otras técnicas, han empleado diferentes tipos celulares para extraer las membranas. Por ejemplo, las nanopartículas de sílice recubiertas con membranas de leucocitos testadas por Parodi et al., pueden emplearse para evitar que las nanopartículas sean reconocidas por células del sistema inmune similares a aquellas de las que procede el recubrimiento. [18] Estas propiedades evasivas resultan particularmente útiles en el transporte no específico de fármacos anticancerígenos. Durante el crecimiento tumoral se produce una rápida angiogénesis, caracterizada por la formación de vasos defectuosos de elevada porosidad. Aprovechando este fenómeno, se pueden emplear nanopartículas cargadas con agentes quimioterápicos y recubiertas con membranas de eritrocitos, por ejemplo, para inducir que permanezcan en circulación largo tiempo. Gracias a esto, serán capaces de atravesar preferentemente los vasos sanguíneos defectuosos del tumor y tenderán a acumularse en el tejido tumoral, donde comenzará a liberarse el contenido de la nanopartícula, bien por degradación natural del polímero, o bien por manipulaciones externas que degraden la nanopartícula. [19], [20], [21]

### 3.2. Vectorización de fármacos quimioterápicos

A parte de los mecanismos de angiogénesis, durante el crecimiento de un tumor, las células cancerígenas exhiben interacciones únicas que les permiten adherirse entre ellas y, por consiguiente, el crecimiento de la masa tumoral. Fang et al., tomó ventaja de esta propiedad y diseñó un experimento en el cual llevo a cabo el recubrimiento de nanopartículas poliméricas con membranas celulares procedentes de células de cáncer de mama. Estas nanopartículas, eran captadas de media, unas 20 veces más frecuentemente que las nanopartículas recubiertas con membranas de eritrocitos. [22] Se han obtenido resultados similares con estrategias que empleaban células cancerígenas de otras fuentes.

En tumores sólidos, a menudo se requiere el reclutamiento de otros tipos celulares para que estos continúen su crecimiento, como es el caso de algunos tipos de células madre y de células mesenquimales. De este modo, el experimento de Gao et al., demuestra que mediante la síntesis de nanopartículas de gelatina cargadas con doxorubicina (DOX) y recubiertas con membranas procedentes de células mesenquimales, se acumulan preferentemente en tumores y contribuyen a la eliminación del tumor. [23]

En cuanto a los tumores sanguíneos, las células cancerígenas circulantes en sangre son capaces de inducir la formación de trombos, estructuras con capacidad de atraer y adherir a los trombocitos cercanos, formando así un escudo que contribuye a evadir la acción del sistema inmune y promueve la extravasación. [24] En este ámbito, una estrategia que ha demostrado su efectividad en la eliminación de las células tumorales circulantes, ha sido la producción de nanopartículas cargadas con doxorubicina y recubiertas con membranas de trombocitos modificados previamente para expresar el ligando inductor de apoptosis TRAIL. [25]

### 3.3. Vectorización de compuestos bactericidas

Debido a la inminente amenaza que supone la aparición de nuevas cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, existe un interés en auge en el desarrollo de estrategias para vectorizar compuestos bactericidas. De manera similar a la descrita anteriormente en tumores sanguíneos, las bacterias oportunistas pueden formar escudos de plaquetas a su alrededor que les protegen de ser detectadas por el sistema inmune y, además, localizarse en tejidos vulnerables. [26] En base a estos datos, Hu et al., llevaron a cabo la fabricación de nanopartículas recubiertas con membranas de plaquetas cargadas con vancomicina que se emplearon para combatir una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Esta técnica logra que las nanopartículas se unan alrededor de 12 veces más frecuentemente que el mismo tipo de nanopartículas desnudas y promueve, además, la eliminación de las bacterias mejor que la administración de vancomicina libre. [27]

### 3.4. Vectorización de fármacos en tejidos inflamados

A menudo, tras una operación o una herida potencialmente traumática es necesaria la administración de antiinflamatorios para promover un proceso de curación propicio y prevenir complicaciones. Las plaquetas y los leucocitos son tipos celulares especializados en acudir a tejidos inflamados o dañados para coagular el sangrado y facilitar la formación de matriz extracelular, propiedad que hace a estas células idóneas para emplearlas en recubrimientos de nanopartículas. Las nanopartículas de sílice recubiertas con membranas de leucocitos han demostrado ser capaces de atravesar el endotelio de los vasos sanguíneos, lo que las convierte en vehículos potenciales para el transporte transendotelial de fármacos. Esta propiedad se debe a la expresión de factores como CD45, CD3z, LFA-1 y CD11a por parte de las células leucocitarias. [18] Las plaquetas, por su parte, gracias a la expresión en su

membrana de glicoproteína IV, son capaces de unirse al colágeno presente en el subendotelio de los vasos sanguíneos, el cual queda expuesto cuando se produce una herida. La restenosis coronaria es una patología en la que, tras sufrir una lesión, se produce un crecimiento excesivo de la íntima, una de las capas histológicas que componen los vasos sanguíneos. Este suceso culmina con el estrechamiento del diámetro arterial y el bloqueo del flujo sanguíneo. La capacidad de las plaquetas de unirse al colágeno presente en el subendotelio, ha sido aprovechada para desarrollar un posible tratamiento contra la restenosis coronaria. En experimentos realizados con ratas, a las que se administró con nanopartículas recubiertas con membranas de plaquetas y cargadas con docetaxel, se prevenía casi por completo el sobrecrecimiento de la íntima. [27]

## 4. OTRAS APLICACIONES

Las aplicaciones de esta tecnología en el ámbito de la biomedicina no se centran únicamente en la vectorización y transporte de sustancias terapéuticas. Por ejemplo, se pueden emplear en la neutralización de toxinas producidas por bacterias o de compuestos organofosforados presentes en insecticidas. [28], [10] También se pueden aplicar como terapia contra enfermedades autoinmunes y en la producción de vacunas antibacterianas y contra el cáncer. [29], [30], [22]

## 5. CONCLUSIONES

Las nanopartículas recubiertas con membranas celulares pueden tomar funciones y propiedades inherentes a las de las células donadoras. Esto es debido a la presencia de las proteínas, glúcidos y lípidos presentes en las membranas celulares y que permanecen en estas tras su translocación a las nanopartículas. Estas partículas, son capaces de interactuar con otras células y sustancias a través de los distintos elementos y factores que se encuentran en su superficie. La gran complejidad de interacciones que pueden exhibir de forma simultánea, permite que estas nanopartículas actúen de forma increíblemente precisa en el tratamiento de muchas enfermedades.

Aunque esta novedosa tecnología ya ha sido empleada en gran variedad de aplicaciones y modalidades, debido a la amplia gama de posibilidades existentes, en lo referente a la combinación de los distintos nanomateriales y tipos celulares disponibles, se esperan aún importantes e inminentes avances en el desarrollo de nuevas aplicaciones y técnicas en este ámbito. Lo que es más, estas nanopartículas pueden ser modificadas para incluir propiedades no nativas de las células de las que procede el recubrimiento, por ejemplo, a través de ingeniería genética o adición de grupos funcionales.

Por todos estos motivos, es seguro afirmar que se trata de un campo de investigación de enorme potencial y versatilidad y que experimentará considerables avances en los próximos años.

## REFERENCIAS



**Daniel Chaves Collantes** realizó su Trabajo de Fin de Grado bajo la tutela de Socorro Mesa Banqueri en la Estación Experimental del Zaidín (CSIC) y se graduó en Biología por la universidad de Granada en el año 2016. Actualmente cursa el máster de Biotecnología sanitaria impartido por la Universidad Pablo de Olavide.

- [1] N. Kamaly, B. Yameen, J. Wu, and O. C. Farokhzad, "Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 4, pp. 2602–2663, 2016.
- [2] S. Snipstad, S. Westrøm, Y. Mørch, M. Afadzi, A. K. O. Åslund, and C. de Lange Davies, "Contact-mediated intracellular delivery of hydrophobic drugs from polymeric nanoparticles," *Cancer Nanotechnol.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–18, 2014.
- [3] S. Zhang, H. Gao, and G. Bao, "Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis," *ACS Nano*, vol. 9, no. 9, pp. 8655–8671, 2015.
- [4] E. Blanco, H. Shen, and M. Ferrari, "Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery," *Nat. Biotechnol.*, vol. 33, no. 9, pp. 941–951, 2015.
- [5] R. Bazak, M. Hourri, S. El Achy, W. Hussein, and T. Refaat, "Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature," *Mol. Clin. Oncol.*, pp. 904–908, 2014.
- [6] C. J. Hu *et al.*, "Half-Antibody Functionalized Lipid - Polymer Hybrid Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Carcinoembryonic Antigen Presenting Pancreatic Cancer Cells," *Mol. Pharm.*, vol. 7, no. 3, pp. 914–920, 2010.
- [7] C.-M. J. Hu, L. Zhang, S. Aryal, C. Cheung, R. H. Fang, and L. Zhang, "Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. 27, pp. 10980–10985, 2011.
- [8] J. M. Suski *et al.*, "Isolation of plasma membrane-associated membranes from rat liver," *Nat. Protoc.*, vol. 9, no. 2, pp. 312–322, 2014.
- [9] C. W. Boone, L. E. Ford, H. E. Bond, D. C. Stuart, and D. Lorenz, "Isolation of Plasma Membrane Fragments From Hela Cells," 1969.
- [10] E. Chuluun, P. Angsantikul, S. Thamphiwatana, W. Lu, and X. Jiang, "Detoxification of Organophosphate Poisoning Using Nanoparticle," no. 6, pp. 6450–6458, 2015.
- [11] J. Zhang, W. Gao, R. H. Fang, A. Dong, and L. Zhang, "Synthesis of Nanogels via Cell Membrane-related Polymerization," *Small*, vol. 11, no. 34, pp. 4309–4313, 2015.
- [12] W. Gao, C.-M. J. Hu, R. H. Fang, B. T. Luk, J. Su, and L. Zhang, "Surface Functionalization of Gold Nanoparticles with Red Blood Cell Membranes," *Adv. Mater.*, vol. 25, no. 26, pp. 3549–3553, 2013.
- [13] F. M. Veronese and G. Pasut, "PEGylation, successful approach to drug delivery REVIEWS," *Drug Discov. Today*, vol. 10, no. 21, pp. 1451–1458, 2005.
- [14] P. Zhang, F. Sun, S. Liu, and S. Jiang, "Anti-PEG antibodies in the clinic: Current issues and beyond PEGylation," *J. Control. Release*, vol. 244, pp. 184–193, 2016.
- [15] A. N. Barclay and T. K. van den Berg, "The Interaction Between Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP) and CD47: Structure, Function, and Therapeutic Target," *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 32, no. 1, pp. 25–50, 2014.
- [16] L. Rao *et al.*, "Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake," *Nanotechnology*, vol. 27, no. 8, p. 85106, 2016.
- [17] L. Rao *et al.*, "Red Blood Cell Membrane as a Biomimetic Nanocoating for Prolonged Circulation Time and Reduced Accelerated Blood Clearance," *Small*, vol. 11, no. 46, pp. 6225–6236, 2015.
- [18] A. Parodi *et al.*, "Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 1, pp. 61–68, 2013.
- [19] K. Greish, J. Fang, T. Inutsuka, A. Nagamitsu, and H. Maeda, "Macromolecular Therapeutics Tumour Targeting," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 42, no. 13, pp. 1089–1105, 2003.
- [20] S. Aryal *et al.*, "Erythrocyte membrane-cloaked polymeric nanoparticles for controlled drug loading and release," *Nanomedicine*, vol. 8, no. 8, pp. 1271–1280, 2013.
- [21] L. Rao *et al.*, "Photocatalytic Degradation of Cell Membrane Coatings for Controlled Drug Release," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 5, no. 12, pp. 1420–1427, 2016.
- [22] R. H. Fang *et al.*, "Cancer Cell Membrane-Coated Nanoparticles for Anticancer Vaccination and Drug Delivery," pp. 1–12, 2015.
- [23] C. Gao, Z. Lin, B. Jurado-Sánchez, X. Lin, Z. Wu, and Q. He, "Stem Cell Membrane-Coated Nanogels for Highly Efficient In Vivo Tumor Targeted Drug Delivery," *Small*, vol. 12, no. 30, pp. 4056–4062, 2016.
- [24] L. J. Gay and B. Felding-Habermann, "Contribution of platelets to tumour metastasis," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 11, no. 2, pp. 123–134, 2011.
- [25] Q. Hu, W. Sun, C. Qian, C. Wang, H. N. Bomba, and Z. Gu, "Anticancer Platelet-Mimicking Nanovehicles," *Adv. Mater.*, vol. 27, no. 44, pp. 7043–7050, 2015.
- [26] J. R. Fitzgerald, T. J. Foster, and D. Cox, "The interaction of bacterial pathogens with platelets," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 4, no. 6, pp. 445–457, 2006.
- [27] C. M. J. Hu *et al.*, "Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking," *Nature*, vol. 526, no. 7571, pp. 118–121, 2015.
- [28] C. M. J. Hu, R. H. Fang, J. Copp, B. T. Luk, and L. Zhang, "A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 5, pp. 336–340, 2013.
- [29] J. A. Copp *et al.*, "Clearance of pathological antibodies using biomimetic nanoparticles," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 111, no. 37, pp. 13481–13486, 2014.
- [30] W. Gao *et al.*, "Modulating antibacterial immunity via bacterial membrane-coated nanoparticles," *Nano Lett.*, vol. 15, no. 2, pp. 1403–1409, 2015.

# El fin de la resistencia bacteriana: Nanopartículas de plata

M<sup>a</sup> Eugenia Martín- Vázquez García

**Resumen** — Los procesos experimentales basados en la síntesis de nanopartículas resultan muy significativos en el campo de la biomedicina, y presentan una enorme variedad de aplicaciones, entre las que cabe destacar el potencial desarrollo y empleo de nanopartículas de plata en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por microorganismos resistentes a fármacos antibióticos tradicionales, suponiendo una revolución farmacológica en los últimos tiempos. Se han propuesto diversas aproximaciones en cuanto a la síntesis de estas nanopartículas, siendo la síntesis biológica una posibilidad novedosa y que reúne numerosas ventajas, además de asegurar un resultado favorable en cuanto a las propiedades bactericidas de las nanopartículas producidas.

**Palabras Clave**— Antibióticos, nanopartículas de plata, resistencia bacteriana, síntesis biológica.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, los fármacos antibióticos se han empleado como tratamiento principal para acabar con las enfermedades causadas por bacterias. El empleo inadecuado de dichos fármacos ha provocado el desarrollo de resistencia por parte de numerosos tipos de estas bacterias ante dichos tratamientos, reduciéndose por tanto la eficacia de los mismos y suponiendo un problema a escala global, para el cual se requiere de forma urgente una solución. Una de las estrategias más prometedoras para acabar con este problema podría ser el empleo de nanopartículas. El empleo de materiales y estructuras a nivel nanométrico, normalmente en el rango de entre 1 y 100 nanómetros, está abriendo paso a una era nanotecnológica que podría permitir superar desafíos actuales en diversos campos, entre ellos el de la medicina.

A continuación, se tratarán los principales mecanismos a través de los cuales las bacterias desarrollan resistencia ante fármacos específicamente dirigidos contra ellas. Posteriormente, se hablará sobre el empleo de la nanotecnología como herramienta terapéutica para combatir la resistencia bacteriana, más concretamente, sobre el desarrollo de nanopartículas con este fin, haciendo una breve referencia a las ventajas de la síntesis biológica de las mismas frente a la tradicional. Finalmente, se explicarán todos aquellos aspectos referentes al empleo de nanopartículas de plata (Ag NPs) en este sentido, la metodología experimental de biosíntesis, purificación y caracterización, junto con la determinación de su potencial actividad antibacteriana [1,5].

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Los mecanismos a través de los cuales las bacterias desarrollan resistencia a los tratamientos antibióticos son, principalmente:

1. Incorporación limitada del fármaco
2. Expresión de genes de resistencia
3. Bombas de eflujo
4. Modificaciones covalentes

### 2.1. Incorporación limitada del fármaco

Se trata de uno de los principales mecanismos de resistencia de las bacterias, a través del cual impiden que se alcance la concentración tóxica del antibiótico en el interior celular, dado que se dificulta la incorporación del mismo. Un ejemplo de esto sería el caso de bacterias tipo Gram negativas, como *P. Aeruginosa* o *E. Coli*, que presentan una membrana exterior que rodea al espacio periplásmico (el cual contiene la pared celular de peptidoglicano) que rodea a la membrana celular interna, y que en definitiva actúa como barrera frente a la entrada de sustancias (en contraposición con las bacterias tipo Gram positivas, donde encontramos únicamente la pared celular de peptidoglicano rodeando a la membrana plasmática). Dicha barrera extra dificulta por tanto la incorporación de fármacos (especialmente aquellos que son hidrofóbicos), y es por esto que este tipo de bacterias son menos susceptibles a la acción de muchos antibióticos, incluyendo beta- lactámicos y macrólidos.

## 2.2. Expresión de genes de resistencia

Estos genes confieren resistencia a antibióticos específicos tipo beta-lactámicos, glicopéptidos, sulfonamidas, quinolones, macrólidos, entre otros. Se trata de genes que codifican para versiones alteradas del ligando al que normalmente se une el fármaco (este ligando sería su diana de acción para acabar con la bacteria), de modo que los fármacos se unen a los ligandos modificados, disminuyendo su acción bactericida.

## 2.3. Bombas de eflujo

Se trata de un grupo de transportadores presentes tanto en organismos procariotas como eucariotas y que, entre otras funciones relacionadas con la fisiología celular, pueden contribuir a la resistencia farmacológica a través de la expulsión de moléculas extrañas o dañinas para la célula. En el caso concreto de bacterias, se trata de bombas que vienen codificadas por elementos móviles y que son incorporadas por transferencia horizontal. Cabría destacar aquellas de la familia Tet, que expulsan tetraciclina, siendo las principales implicadas en la resistencia de las bacterias a estos antibióticos.

## 2.4. Modificaciones covalentes

Diversas bacterias expresan ciertos genes que codifican para enzimas que actúan modificando covalentemente los antibióticos concretos, reduciendo su actividad.

Hablamos por ejemplo de las enzimas beta-lactamasas, que hidrolizan el anillo beta de los antibióticos beta-lactámicos, reduciendo su actividad antibiótica y confiriendo resistencia a los mismos [1,6].

## 3. NANOTECNOLOGÍA: EFICACIA ANTIBACTERIANA

La nanotecnología se está abriendo paso en el campo de la biomedicina aplicada, como una interfase entre la ingeniería y la aplicación de la biología para organizar y hacer funcionales determinados nanomateriales con fines médicos.

### 3.1. Nanopartículas: síntesis tradicional vs. Síntesis biológica

En la actualidad, existen distintas aproximaciones en lo que respecta a la síntesis de nanopartículas. Distinguimos la síntesis biológica, basada en bacterias, hongos y plantas, siendo estas últimas la materia prima preferida, dada la facilidad, bajo coste y respeto al medioambiente que implican, siendo una aproximación relativamente simple y además, sin toxicidad asociada. Por otro lado, la síntesis tradicional, que se basa en aproximaciones físicas o químicas, de forma general implican reacciones de evaporación y condensación que requieren, entre otros, un lu-

gar de trabajo extremadamente amplio, además elevadas aportaciones energéticas de modo que en podrían suponer un coste mucho más elevado, tanto a nivel económico como ambiental [2].

### 3.2. Nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata (Ag NPs) se caracterizan por su efectiva actividad antimicrobiana en comparación con los tratamientos antibióticos tradicionales y con nanopartículas desarrolladas con otros metales con este fin. A través de diversas investigaciones se confirma que numerosos factores, entre los que se encuentran el tamaño, la forma y la carga superficial, pueden manipularse con el fin de potenciar las propiedades antibióticas de dichas nanopartículas [3].

### 3.3. Biosíntesis, purificación y caracterización de Ag NPs

Una posibilidad de síntesis biológica bastante sencilla parte de una disolución acuosa de  $\text{AgNO}_3$ , a la que se le añade el extracto acuoso de hoja de *Andrographis paniculata*, de modo que se produce la reducción de la sal, liberando iones  $\text{Ag}^+$  al medio. La mezcla se guarda en un incubador con agitación y en oscuridad a  $37^\circ\text{C}$ , para que se produzca la bio-reducción completa (confirmada a través del cambio de color de la disolución, que pasa de ser incolora a marrón) tras lo cual se lleva a temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas, hasta que se produzca la saturación completa. Finalmente, la mezcla se sella y se almacena de forma adecuada. La formación de Ag NPs se confirma posteriormente empleando un análisis espectrofotométrico.

La purificación de las Ag NPs se lleva a cabo empleando una centrifugación por gradiente de densidad, y la observación de las propiedades ópticas de las Ag NPs biosintetizadas, es decir, su caracterización, se realiza empleando espectroscopía UV-visible, a temperatura ambiente. El tamaño de partícula y su microestructura se caracterizan empleando la microscopía electrónica de transmisión de elevada resolución (TEM) [2].

### 3.4. Determinación de la actividad antibacteriana

La determinación de la actividad antibiótica de las nanopartículas sintetizadas se realiza mediante un test antibacteriano, incubando las bacterias a una concentración determinada (generalmente expresada en unidades formadoras de colonias/ mL) en suspensiones acuosas que contienen las Ag NPs. Se realiza un control negativo, incubando las bacterias en las mismas condiciones que el experimento pero en ausencia de nanopartículas.

El número de colonias se contabiliza tras la incubación durante 24 horas a  $37^\circ\text{C}$  y se representan gráficamente los

resultados del ratio del número de colonias ( $N/N_0$ ) de la bacteria estudiada frente al tiempo (min) en presencia de Ag NPs, (Figura 1) y se puede observar como el ratio logarítmico de colonias decrece linealmente conforme pasa el tiempo, de modo que se asume que la muerte de las bacterias es debida a la presencia de las nanopartículas, y que esta sigue una cinética de primer orden, donde la tasa de decaimiento viene dada por la ecuación (1):

$$dN/dt = -kN; \quad (1)$$

Donde  $k$  es la constante "de decrecimiento" del número de colonias.

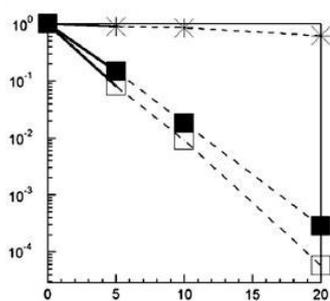


Fig. 1. Representación gráfica del ratio de colonias de la bacteria frente al tiempo para nanopartículas con una concentración de Ag de 0,05 M en condiciones de luz (□) y de oscuridad (■). El control no contiene Ag (0 M) (\*) [4].

El mecanismo molecular a través del cual las Ag NPs provocan la muerte de las bacterias se basa en que estas nanopartículas se adsorben a la membrana celular de las mismas, tanto en Gram positivas como Gram negativas, alterando la permeabilidad, la estructura y la respiración, permitiendo solventar la resistencia debida a la incorporación limitada de los fármacos o a las bombas de eflujo [4]. Las nanopartículas pueden permear al interior de la bacteria a través de la pared celular, lo cual provoca su ruptura y lleva a la desnaturalización proteica y a la muerte celular [8]. Existen estudios que distinguen entre las paredes celulares de Gram positivas y Gram negativas, dado que las de estas últimas contienen lipopolisacáridos (LPS) que proporcionan una protección efectiva contra biocidas, de modo que la eficacia antibacteriana de las Ag NPs en estas bacterias sería ligeramente menor [7]. La actividad bactericida de las nanopartículas debería ser proporcional a su concentración en la disolución, pero se ha demostrado que no lo es. Así mismo, se ha establecido una comparación en la actividad antibacteriana en condiciones de luz y oscuridad, observándose que el ratio de colonias es menor en condiciones de luz que en oscuridad (Figura 1). Esto se debe a que en condiciones de luz, la irradiación provoca la liberación de radicales libres de

OH, que atacan a la bacteria, de modo que la eficacia bactericida se ve incrementada [4,7]. Una revisión reciente propone, además, que cuanto mayor sea el área superficial de las AgNPs, mejor contacto presentará con los microorganismos, de modo que la capacidad de penetrar a través de la membrana celular o atacar la superficie bacteriana se basa en el tamaño de las nanopartículas. Así mismo, se piensa que el mecanismo a través del cuál las AgNPs inhiben el crecimiento de las bacterias se basa en la formación de radicales libres, que en un sistema vivo atacan la membrana lipídica, provocando la disociación de los componentes que la forman [8].

#### 4. CONCLUSIONES

Por todo lo explicado, se puede concluir que las Ag NPs, siendo sencillas y económicas de sintetizar, constituyen un método eficaz para acabar con la resistencia que las bacterias han desarrollado a lo largo de los años contra los fármacos antibióticos tradicionales, dado que permiten solventar en mayor o menor medida diversos mecanismos de dicha resistencia, principalmente a través de la alteración de la superficie celular.

También cabe destacar las ventajas de la síntesis biológica de estas nanopartículas frente a la síntesis tradicional, dado que en apariencia muestra numerosas ventajas. Sin embargo, en determinadas circunstancias no se debe dejar de lado la aproximación química en este contexto, dado que los reactivos que emplea son fundamentalmente los mismos que cuando se producen las AgNPs a partir de seres vivos, y la cantidad de producto final obtenida con la síntesis química es generalmente mayor. Además, en términos de respeto al medioambiente, se sabe que la síntesis química de nanopartículas cumple los requisitos para englobarse en los procesos de Química Verde. De modo que ambas aproximaciones deben valorarse en función del ámbito en el que se lleve a cabo la síntesis de nanopartículas de plata.

De modo que se puede confirmar que, independientemente del método de síntesis de AgNPs, estas nanopartículas empleadas en la actualidad como agentes antibacterianos de amplio espectro presentan un gran éxito asociado, tanto en solventar la resistencia a los antibióticos tradicionales como en otros ámbitos de la medicina y la biotecnología, al tener un gran potencial bactericida tanto contra Gram + como Gram -, aunque el efecto de este tratamiento a largo plazo sobre la salud humana no se conoce aún, de modo que será necesaria una mayor investigación en este sentido.

#### REFERENCIAS

- [1] R. Y. Pelgrift and A. J. Friedman, "Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance", *Advanced Drug Delivery Reviews*, no. 65, pp. 1803-1815, Julio 2013.
- [2] M. Debasis, D. K. Sandeep, D. Balaram, C. Sourav, G. Totan, D.

Debasis, R. Somenath, "Bio fabricated silver nanoparticles preferentially targets Gram positive depending on cell surface charge", *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, no. 83, pp. 548-558, Julio 2016.

[3] E. Dogru, A. Demirbas, B. Altinsoy, F. Duman, I. Ocsoy, "Formation of Matricaria chamomilla extract-incorporated Ag nanoparticles and size-dependent enhanced antimicrobial property", *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, no. 174, pp. 78-83, Julio 2017.

[4] H. Miyoshi a, H. Ohno, K. Sakai, N. Okamura, H. Kourai, "Characterization and photochemical and antibacterial properties of highly stable silver nanoparticles prepared on montmorillonite clay in n-hexanol" , *Journal of Colloid and Interface Science*, no. 345, pp. 433-441, Enero 2010.

[5] V. K. Sharma, R. A. Yngard, Y. Lin, "Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities", *Advances in Colloid and Interface Science*, no. 145, pp. 83-96, Septiembre 2009.

[6] S. Hernando-Amado, P. Blanco, M. Alcalde-Rico, Fe. Corona, J. A. Reales-Calderón, M. B. Sánchez, J. L. Martínez, "Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials", *Drug Resistance Updates*, no. 28, pp. 13-27, Junio 2016.

[7] K. Shameli, M. B. Ahmad, W. M. Yunus, N. A. Ibrahim, R. A. Rahman, M. Jokar, M. Darroudi, "Silver/poly (lactic acid) nanocomposites: preparation, characterization, and antibacterial activity", *International Journal of Nanomedicine*, no. 5, pp. 573-579, Agosto 2010.

[8] K. S. Siddiqi, A. Husen, R. A. K. Rao, "A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties", *Journal of Nanobiotechnology*, 16-14, Febrero 2018.



**Mª Eugenia Martín- Vázquez García**, recibió el título de Graduada en Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide en 2017. Actualmente es estudiante del Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Neurorregeneración con nanotubos de carbono

Ana Sánchez Molina

**Resumen**— Los avances de los últimos años en la nanotecnología han arrojado luz sobre enfoques innovadores y perspectivas prometedoras para la regeneración de tejidos y, en concreto, para la reparación de tejido nervioso. Los nanotubos de carbono presentan una serie de propiedades que los hacen atractivos por su potencial uso en neurorregeneración, como su resistencia mecánica o su alta conductividad eléctrica. Así, ya sea en forma de andamiajes, en combinación con otros sustratos o en suspensión, diversos estudios han descrito la capacidad de estos nanomateriales de estimular el crecimiento axonal y promover la regeneración del tejido nervioso tanto *in vivo* como *in vitro*. Aunque aún es necesario depurar las características de estos nanotubos, todo apunta a que en un futuro no muy lejano podrán alcanzar la aplicación clínica.

**Palabras Claves**— Nanotubos de carbono, neurorregeneración, biocompatibilidad, conductividad eléctrica, resistencia mecánica, andamiaje.



## 1. INTRODUCCIÓN

Cada vez son más comunes las enfermedades neurodegenerativas, las cuales conllevan un deterioro del sistema nervioso, sobre todo de las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico [1]. Estas alteraciones afectan ya a un importante porcentaje de la población mundial, y su número va incrementándose año tras año. La pérdida de células nerviosas, ya sea en el cerebro o en la médula espinal, se asocia a una gran cantidad de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson, además de problemas como el traumatismo medular o el craneoencefálico [2], todas ellas afecciones que causan una elevada preocupación en la sociedad actual.

A día de hoy, el sistema nervioso supone una traba a la hora de desarrollar tratamientos y avances biomédicos. El sistema nervioso central (SNC) se encuentra protegido por lo que se conoce como barrera hematoencefálica, que dificulta la mayoría de intervenciones terapéuticas y de diagnóstico. Además, la pobre capacidad de regeneración que presentan las neuronas supone una dificultad añadida, pues hace que la recuperación funcional completa tras haber sufrido daños en el tejido nervioso sea prácticamente imposible [3]. Por otro lado, en muchos casos se producen daños en el sistema nervioso periférico (SNP) donde la alteración nerviosa es tan extensa que no puede regenerarse de forma natural [4]. Este campo, por lo tanto, abre las puertas a nuevas herramientas que permitan solventar todas estas barreras, y aquí es donde entra en juego la nanomedicina.

Puede definirse la nanomedicina como la aplicación de la nanotecnología al tratamiento, diagnóstico y prevención de diversas patologías, entre ellas alteraciones neurológicas [2]. Los avances de los últimos años en la nanotecnología han arrojado luz sobre enfoques innovadores y perspectivas prometedoras para la regeneración de tejidos y, en concreto, también para la reparación de tejido nervioso [5]. Los nanomateriales pueden interactuar con el tejido nervioso, siendo capaces de influir en la función

de hasta una única neurona [3]. Los nanotubos de carbono (CNTs) han emergido en los últimos años y se erigen como posibles herramientas en aplicaciones biomédicas, ya que tienen un gran potencial para su uso como andamiajes multifuncionales en tejido neurológico [3,6].

## 2. ¿POR QUÉ UTILIZAR CNTs?

### 2.1. Sistema tradicional: polímeros

El desarrollo de implantes neurológicos para favorecer el crecimiento axonal y promover la supervivencia de neuronas dañadas, así como la transmisión de la sinapsis, se alza como una solución potencial para combatir la degeneración de los sistemas nerviosos central y periférico [5]. Estudios realizados a lo largo del último siglo han servido para establecer que guiar físicamente a los axones es de gran importancia en la reparación de los nervios [1]. Para que este crecimiento pueda darse, es necesario superar un ambiente desfavorable y casi inhibitorio, o como el que se forma cuando se da un daño en el tejido nervioso. Además, para recuperar la funcionalidad del nervio, la organización espacial el axón tiene que ser la correcta, y la sinapsis tiene que establecerse de la forma adecuada. Por lo tanto, para lograr una neurorregeneración exitosa es necesario diseñar los sistemas y las estrategias de una forma efectiva y que se tengan en cuenta todos estos detalles [5].

Durante muchos años se ha propuesto la utilización de polímeros como soportes nerviosos debido a su flexibilidad, a que presentan una funcionalidad y una estructura similar a la de las biomoléculas de la matriz extracelular, a que son biocompatibles y a que pueden funcionalizarse de forma relativamente sencilla con proteínas esenciales y factores de crecimiento que mejoran su acción. Sin embargo, estos polímeros carecen de fuerza mecánica y tampoco poseen conductividad eléctrica, requisito fundamental para el crecimiento neuronal [1]. Esto puede resolverse

con la utilización de nanomateriales como los nanotubos de carbono.

## 2.2. Propiedades de los CNTs

Los CNTs son tubos cuyo tamaño se encuentra en la nanoescala, compuestos por átomos de carbono dispuestos en una estructura laminar enrollada. Pueden contar con varias capas concéntricas o una única capa, y se producen por diversas técnicas, aunque la más común es la deposición química de vapor, que implica la reestructuración de átomos de carbono mediante un catalizador metálico [6]. En aplicaciones con potencial clínico suelen emplearse nanotubos de carbono de una única pared (SWCNT, del inglés *single-walled carbon nanotubes*), constituidos por una única lámina de grafeno enrollada y cerrada en sus extremos por fullereno, y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT, del inglés *multi-walled carbon nanotubes*) (Figura 1).

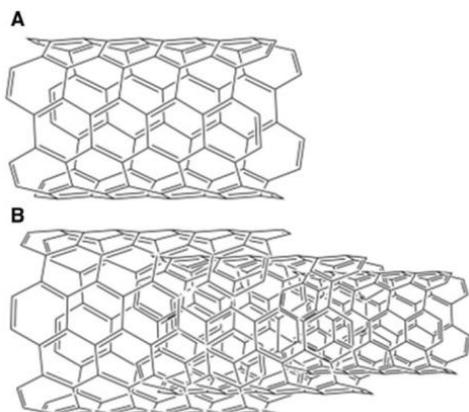


Fig. 1. Representaciones esquemáticas de un nanotubo de carbono de única pared (A) y un nanotubo de carbono de pared múltiple (B). Imagen obtenida de [2].

Estos nanotubos presentan una serie de propiedades que los hacen muy atractivos por su potencial uso en aplicaciones biomédicas. Los CNTs no son degradables, presentan una buena conductividad eléctrica y térmica, son flexibles y tienen un gran área superficial y unas propiedades mecánicas excelentes. Todo esto hace que sean buenos candidatos para construir andamiajes que promuevan la regeneración nerviosa [1-4]. Son capaces de simular el ambiente neuronal [4] y permiten, además, aumentar la migración de las células de Schwann y el crecimiento axonal en muchos casos sin necesidad de añadir proteínas promotoras del crecimiento [1]. Cabe mencionar también que su morfología cilíndrica se asemeja a la de las dendritas neuronales distales [5]. Todo esto hace que los andamiajes de CNTs puedan utilizarse para promover la tasa de crecimiento de los axones, además de que son capaces de dirigir una organización anisotrópica de estos a través de estimulación eléctrica y señales de contacto que actúan como guías [6].

Diferencias en aspereza, carga, polaridad y composición química en los andamiajes de CNTs pueden alterar la afinidad de las neuronas que han de adherirse a ellos [1]. Por otro lado, aunque los CNTs son en primera instancia

insolubles en la mayoría de disolventes acuosos, puede realizarse la "funcionalización" química de su superficie mediante la adición de distintos grupos funcionales que modificarán su comportamiento [2,6]. Gracias a esto se puede aumentar la capacidad de dispersión de los CNTs en medios acuosos, lo que supone una mejora a la hora de emplearlos en ambientes fisiológicos [2]. También abre la posibilidad de permitir la administración local de moléculas y proteínas promotoras de crecimiento [6] o péptidos sintéticos diseñados para mejorar sus capacidades [4].

Los CNTs, además de ofrecer unas propiedades atractivas, poseen unas dimensiones y características estructurales que las asemejan a elementos de la maquinaria neuronal, como podrían ser canales de iones, proteínas de señalización o elementos del citoesqueleto. Estas particularidades resultan ventajosas para los CNTs, ya que refuerzan las interacciones a nivel molecular entre estos y las células, lo que mejora el control sobre la actividad fisiológica y el procesamiento de la información neuronal [2].

## 3. ¿CÓMO AYUDAN A REGENERAR NEURONAS?

En los últimos años, el interés por el uso de los CNTs como sustratos para el crecimiento neuronal ha aumentado, debido a su capacidad de integrarse con las neuronas, promoviendo sus funciones y facilitando la recuperación de conexiones perdidas entre estas células. Se ha determinado que distintas modificaciones químicas de la superficie de los CNTs pueden afectar al patrón de crecimiento de las neuritas, así como a propiedades de estas como su longitud o las ramificaciones que generen [2]. Se ha determinado que CNTs cargados positivamente promueven la aparición de ramificaciones en comparación con aquellos funcionalizados con grupos con carga negativa o neutra, mientras que sustratos con una conductividad reducida tienden a inducir una mayor longitud de las neuritas. Por tanto, modificar la conductividad y la carga superficial que presenten los CNTs es esencial para regular el tipo de crecimiento que quiera estimularse, y esto explica al mismo tiempo la variabilidad existente entre los resultados de diversos estudios [5].

Se han planteado dos estrategias para la regeneración de las conexiones axonales perdidas: lograr que los propios axones vuelvan a crecer y/o reorganizar el circuito neuronal. En ambos casos, es necesaria la presencia de neuronas para conseguir que se dé el crecimiento, además de que ha de promoverse la plasticidad del tejido una vez que se ha logrado la reconexión celular. Es por esto que, en algunos de los tratamientos actualmente en estudio, se ha propuesto la utilización de células madre neurales (CMNs) para promover la recuperación del tejido, ya que estas presentan el potencial de diferenciarse a los distintos tipos de células que componen el sistema nervioso (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, etc.). Estas CMNs han demostrado ser biocompatibles con un sustrato de CNTs [2], lo que abre las puertas a la utilización de este sistema para la regeneración neural incluso en aquellas situaciones donde se hayan perdido células nerviosas. En este sentido, se han realizado estudios para comprobar la

capacidad regenerativa de una combinación de CNTs y CMNs en una región infartada del corazón en rata. Aunque se describió una reducción de la reacción gliótica en la zona dañada y un aumento de marcadores neuronales, no logró obtenerse una mejor recuperación funcional en este caso [5], lo que indica que aún son necesarios más estudios para reconducir la neurorregeneración *in vivo* empleando CMNs en combinación con CNTs.

A día de hoy aún no se ha determinado cómo los CNTs promueven exactamente la regeneración de la red funcional de las neuronas y el restablecimiento de la sinapsis [2], pero se han llevado a cabo numerosos estudios que ponen de manifiesto esta capacidad. *In vitro* se ha logrado el crecimiento de neuronas del hipocampo, de los ganglios de la raíz dorsal, del cerebro y del córtex, además de varias líneas celulares similares a neuronas (PC-12, NG108, Neuro2a y SH-SY5Y), en sustratos con CNTs en distintas configuraciones. En estos casos estudiados, además de promover el crecimiento neuronal, los CNTs también lograron controlar la dirección de este crecimiento (Figura 2) [6].

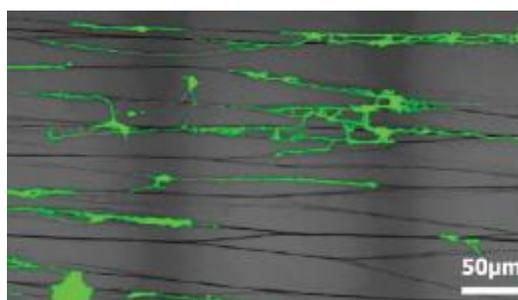


Fig. 2. Micrografía inmunofluorescente mostrando el crecimiento direccional estimulado por contacto de neuritas sobre hilos de CNTs. Imagen obtenida de [4].

Sin embargo, el uso de CNTs como andamiajes para promover la neurorregeneración no es la única aplicación en consideración. Aprovechando las propiedades ventajosas que poseen y la posibilidad de lograr solubilizarlos en medios acuosos gracias a la adición de grupos funcionales, se ha propuesto el diseño de formas solubles de estos nanotubos. De esta manera, los CNTs podrían ser internalizados por las neuronas y regular su actividad, estimulando su crecimiento desde dentro [5]. Sobre esto se han realizado estudios *in vivo* en rata con lesiones en la médula espinal, y el uso de CNTs solubles funcionalizados con polietilenglicol es capaz de permitir la regeneración axonal en la lesión y de promover, además, la recuperación funcional de este. En el sistema nervioso periférico, conductos de CNT y microfibras de cristal han logrado promover el crecimiento de axones e inervaciones musculares en lesiones del nervio ciático [2,3,5].

Por otro lado, se está estudiando también el efecto de combinar los CNTs con moléculas biológicamente activas que puedan promover la elongación y la activación de rutas de señalización intracelular que dirigen la diferenciación. De momento, los resultados de esta combinación son positivos, obteniéndose efectos sinérgicos entre las ventajas provistas por los CNTs y las que dependen de las

moléculas bioactivas [4].

#### 4. ¿PRESENTAN ALGÚN PROBLEMA?

Ocasionalmente, los CNTs pueden generar problemas de biocompatibilidad que dependen del tipo y la dosis de nanotubos que se utilice y cuáles sean las células diana [4]. Esto es especialmente reseñable en el caso de CNTs no funcionalizados, que reducen la viabilidad celular y pueden llegar a ocasionar una respuesta inflamatoria. Además, pueden llegar a agregarse mediante interacciones de van der Waals [7]. Sin embargo, existen formas de evitar estas trabas, como puede ser la funcionalización de los CNTs para modificar la carga superficial o unir moléculas bioactivas, reduciendo así sus efectos nocivos y pudiendo llegar incluso a eliminarlos por completo [4,7].

En determinados sustratos, los CNTs quedan directamente expuestos en la superficie, y las interacciones con el tejido pueden hacer que se desprendan, liberándose al fluido intersticial y pudiendo incluso llegar a la sangre, haciendo por tanto que dejen de ejercer su función promoviendo la neurorregeneración [1].

Existen otros materiales que estimulan más eficientemente el crecimiento de neuritas y que actualmente se utilizan preferentemente, como la laminina. Sin embargo, recientemente se ha propuesto la funcionalización de CNTs con laminina, lo que conseguiría una mayor potenciación del crecimiento junto con las ventajas que los CNTs aportan, aunque aún hacen falta estudios más exhaustivos para caracterizar estos nanotubos [6].

Por otro lado, los andamiajes tradicionales de CNTs se han venido fabricando utilizando sustratos duros, no poliméricos y no biodegradables como el cristal o la silicón, empleando para ello técnicas como la fotolitografía o la deposición química de vapor. El problema de estos sustratos es que presentan incompatibilidad *in vivo* con los tejidos, llegando incluso a causar compresión nerviosa debido a su rigidez. Actualmente se ha planteado resolver este problema empleando matrices de polímero blando como la matriz de quitosano, alineando los CNTs dentro de dicha matriz, confiriéndole así una conductividad eléctrica anisotrópica. Sin embargo, conseguir este alineamiento resulta complicado, ya que son necesarias técnicas que someten a la matriz a temperaturas y agentes químicos que esta no resiste bien [1].

La variabilidad al manufacturar los CNTs constituye también un problema a la hora de contemplar la utilización de estos nanomateriales en aplicaciones biomédicas. Pueden generarse lotes con diferentes características morfológicas, estructurales y químicas e incluso con diferentes grados de impurezas con relativa facilidad, lo que tendría un impacto en la toxicidad de los nanotubos, así como en su farmacocinética y su funcionalidad. Para prevenir esto, se debería estandarizar una forma de producción que no admita variaciones para poder homogeneizar los resultados y ayudar a la extrapolación de estos entre unos estudios y otros [6].

## 5. CONCLUSIONES

Aunque todavía faltan por abordar cómo las diferentes particularidades de los CNTs afectan al crecimiento de las neuronas y hasta qué punto son realmente biocompatibles, características como su fuerza, su conductividad eléctrica y sus propiedades de regeneración axonal hacen que estén en el punto de mira de la neuroingeniería. Aún es pronto para establecer el impacto de los CNTs en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, pero los estudios realizados en modelos animales e *in vitro* han demostrado de manera indiscutible que este nanomaterial promueve la neurregeneración, lo que lo convierte en una herramienta potencial que podría alcanzar aplicación clínica en un futuro próximo. Una vez se solventen las dudas que existen sobre su posible toxicidad, su degradación y la seguridad de su uso, los CNTs se alzarán como una de las herramientas más prometedoras para abordar la neurorregeneración.

Aun así, no hay que olvidar que es solo cuestión de tiempo que surjan más tecnologías con el objetivo de recuperar funciones de forma sistémica, dado que hay multitud de estudios en la actualidad abordando aplicaciones biomédicas de los nanomateriales, ya no solo a nivel del sistema nervioso. Es en este punto donde se plantea la cuestión de la cobertura legal de estas potenciales aplicaciones, por lo que no hay únicamente que depurar las trabas clínicas intrínsecas de estos nuevos sistemas, sino también lograr definir los límites legales de lo que puede conseguirse con la nanotecnología aplicada al ámbito de la biomedicina.

## REFERENCIAS

- [1] Gupta, P. and Lahiri, D. 2016. Aligned carbon nanotube containing scaffolds for neural tissue regeneration. *Neural Regeneration Research*, 11, 1062-3. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.187028>
- [2] Nunes, A., Al-Jamal, K., Nakajima, T., Hariz, M. and Kostarelos, K. 2012. Application of carbon nanotubes in neurology: Clinical perspectives and toxicological risks. *Archives of Toxicology*, 86, 1009-20. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0860-0>
- [3] Das, S., Carnicer-Lombarte, A., Fawcett, J.W. and Bora, U. 2016. Bio-inspired nano tools for neuroscience. *Progress in Neurobiology*, Elsevier Ltd. 142, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.04.008>
- [4] Scapin, G., Salice, P., Tescari, S., Menna, E., De Filippis, V. and Filippini, F. 2015. Enhanced neuronal cell differentiation combining biomimetic peptides and a carbon nanotube-polymer scaffold. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, Elsevier Inc. 11, 621-32. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.11.001>
- [5] Fabbro, A., Prato, M. and Ballerini, L. 2013. Carbon nanotubes in neuroregeneration and repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Elsevier B.V. 65, 2034-44. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.002>
- [6] Oprych, K.M., Whitby, R.L.D., Mikhalovsky, S. V., Tomlins, P. and Adu, J. 2016. Repairing Peripheral Nerves: Is there a Role for Carbon Nanotubes? *Advanced Healthcare Materials*, 5, 1253-71. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500864>

- [7] John, A.A., Subramanian, A.P., Vellayappan, M.V., Balaji, A., Mohandas, H. and Jaganathan, S.K. 2015. Carbon nanotubes and graphene as emerging candidates in neuroregeneration and neurodrug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 4267-77. <https://doi.org/10.2147/IJN.S83777>



**Ana Sánchez Molina** realizó el Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide y se encuentra actualmente cursando el Máster en Biotecnología Sanitaria.

# Nanopartículas de hidroxapatita para regeneración ósea y tratamiento de osteoporosis

Marina Moya Molina

**Resumen** — La osteoporosis es una enfermedad que afecta a millones de personas al año. Las terapias basadas en la administración de agentes antirresortivos no han mostrado los resultados esperados, por lo que se está llevando a cabo otro enfoque basado en la generación de biomateriales mediante ingeniería tisular para el tratamiento de esta enfermedad. Las hidroxapatitas nanocristalinas son candidatos potenciales debido a la gran similitud con el componente mineral del hueso. Según estudios recientes, la combinación de este biomaterial junto con células madre puede aumentar la regeneración ósea *in vivo*, por lo que resulta de gran interés para aplicaciones ortopédicas.

**Palabras Claves**— Biomaterial, hidroxapatita, nanopartículas, osteoporosis, regeneración ósea

## 1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que debilita los huesos causando casi 9 millones de fracturas óseas cada año. Esta enfermedad se caracteriza por la disminución de la densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura del hueso, debidos a una mayor velocidad del proceso de resorción ósea frente al de formación ósea, lo que promueve la fragilidad del hueso y conlleva un mayor riesgo de fractura [1]. El hueso es especialmente vulnerable a la fractura en personas mayores debido, principalmente, a la pérdida de densidad de este (aunque también influye el debilitamiento de la musculatura con la edad), y en las mujeres, debido a los cambios hormonales asociados con la menopausia [2].

La principal terapia de la osteoporosis consiste en la administración de agentes antirresortivos (principalmente bisfosfonatos como risedronato, alendronato, ácido zoledrónico, etc.), es decir, fármacos que previenen la pérdida adicional de hueso en la osteoporosis ya establecida, pero no renuevan la masa ósea ya perdida [3].

Las terapias existentes tienen ciertas limitaciones como la eficacia y seguridad a largo plazo [3]. Por esta razón, la ingeniería tisular ósea está siendo explorada como una alternativa prometedora, mediante el enfoque del uso de biomateriales nanoestructurados y células madre [4], [5].

## 2. BIOMATERIALES

Los biomateriales son compuestos biocompatibles, es decir, son aceptados por los tejidos vivos y, por lo tanto, pueden ser utilizados para reemplazar tejidos [2].

El tejido óseo humano está constituido por componentes orgánicos e inorgánicos (Figura 1). Los principales componentes orgánicos son fibras de colágeno, las cuales crean una red fibrosa hidratada que se mineraliza mediante hidroxapatita nanocristalina  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , que es el principal constituyente inorgánico en la matriz extracelular del hueso. La matriz extracelular tridimensional juega un papel crítico en el soporte, proliferación, diferenciación y expresión génica de las células óseas [6].

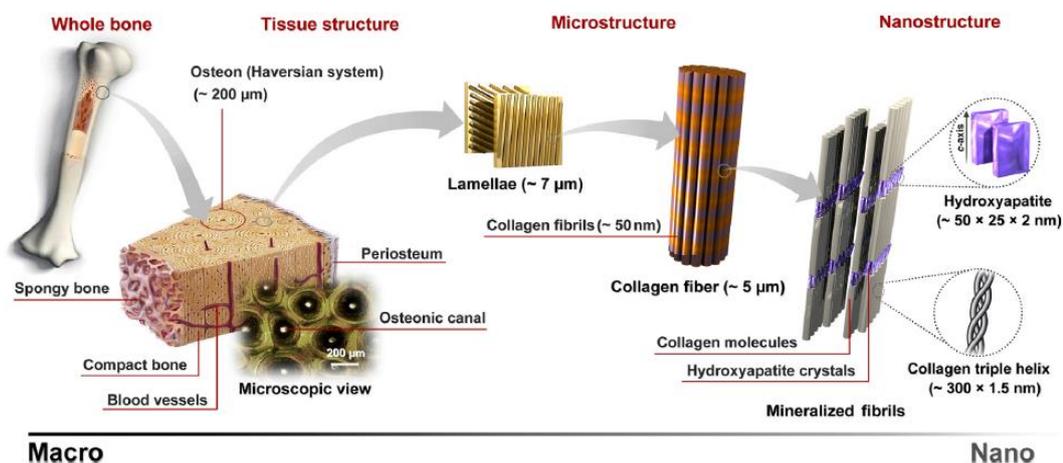


Fig.1. Estructura jerárquica del hueso típico en varias escalas de longitud [6].

Por lo tanto, es deseable diseñar, mediante ingeniería tisular, un andamio (“*scaffold*”) nanoestructurado tridimensional biomimético que pueda imitar la matriz extracelular ósea natural y proporcionar un entorno para la regeneración ósea que sea favorable para la célula [7].

Aparte de la biocompatibilidad, el *scaffold* de ingeniería tisular ideal debería satisfacer una serie de criterios esenciales. Debería ser: poroso para permitir la migración celular y el intercambio eficiente de nutrientes y desechos; biodegradable con una tasa de degradación favorable, proporcionando soporte estructural para el crecimiento celular inicial y degradándose gradualmente después de la formación de tejido nuevo; y poseer propiedades mecánicas adecuadas para soportar el crecimiento tisular bajo cargas mecánicas nativas [7], [8].

## 2.1. Biomateriales en regeneración ósea

Se han estudiado una serie de biomateriales para regeneración ósea entre los que destacan los nanotubos de carbono de pared simple, los *scaffolds* de hidrogel y las hidroxiapatitas sintéticas.

Los nanotubos de carbono de pared simple son hojas enrolladas de cilindros de grafito. Su geometría nanofibrosa simula la matriz extracelular del hueso. Estos materiales han recibido mucha atención en la ingeniería tisular ósea debido a sus excelentes propiedades mecánicas, citocompatibilidad y propiedades eléctricas [7].

Por otra parte, se han desarrollado varios *scaffolds* de hidrogel a partir de sustancias como quitosano, colágeno, fibrina, ácido hialurónico y alginato debido a su alto contenido en agua, la similitud de sus características con la matriz extracelular del hueso fibroso y la buena permeabilidad para el oxígeno, nutrientes y otras señales solubles. Estos geles bioactivos se derivan de fuentes naturales, lo que hace que sean biocompatibles [7].

Otro biomaterial usado en regeneración ósea es la hidroxiapatita (HA) sintética, cerámica de fosfato de calcio ampliamente utilizada en el campo de la odontología y la cirugía ortopédica debido a su similitud con el componente mineral del hueso. Sus principales aplicaciones son los injertos óseos, recubrimientos de prótesis metálicas, implantes periodontales y como *scaffold* para la ingeniería tisular ósea [7].

Este biomaterial tiene una serie de ventajas con respecto a los dos anteriores, ya que se ha descrito que la hidroxiapatita puede aumentar la fuerza comprensiva de los hidrogeles de quitosano y se ha demostrado que la adición de hidroxiapatita como fase secundaria en los hidrogeles aumenta la osteoconductividad proporcionando sitios de calcificación [7]. Aparte de su efecto osteoconductor, exhibe comportamiento bioactivo y se integra en el tejido vivo mediante los mismos procesos activos que ocurren durante la remodelación del hueso sano. Esto lleva a un vínculo fisicoquímico íntimo entre los implantes y el hueso, denominado osteointegración [2]. Por último, tiene actividad osteogénica, es decir, remodelación ósea positiva. Esta propiedad de HA es muy importante ya que el tejido óseo se somete constantemente a una remodelación, proceso mediante el cual dicho tejido es re-

emplazado y eliminado simultáneamente por las células óseas (osteoblastos y osteoclastos, respectivamente)[3].

Por tanto, la hidroxiapatita es osteoconductiva, no tóxica, no inflamatoria y promueve la proliferación de osteoblastos, por lo que es un candidato potencial como material sustituto óseo en el hueso osteoporótico [4].

## 3. NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA PARA REGENERACIÓN ÓSEA

La biosíntesis de nanopartículas de hidroxiapatita (HANPs) ocurre durante la mineralización de la matriz ósea. Se trata de un proceso biológico controlado en el cual los osteoblastos diferenciados concentran el calcio y el fosfato del entorno para formar HANPs y luego mediante exocitosis, a través de vesículas de la matriz, las colocan sobre la superficie de las fibras de colágeno tipo I. Estas nanopartículas funcionan como el iniciador de la formación ósea. Actualmente, las HANPs sintéticas están siendo investigadas como un biomaterial para ser utilizado en forma de componente o revestimiento de los implantes para mejorar la biocompatibilidad y la regeneración esquelética [1].

La hidroxiapatita nanocristalina sintética imita la matriz extracelular natural del hueso, aumentando el área superficial, humectabilidad y rugosidad, para optimizar las interacciones proteicas con las células óseas en comparación con la hidroxiapatita a tamaño micro. Owen *et al.* demostraron que la hidroxiapatita nanocristalina estimula la proliferación de osteoblastos más que la hidroxiapatita a microescala [7]. Además, la hidroxiapatita nanocristalina exhibe una sinterabilidad y densificación mejorada debido a una mayor área de superficie, que puede mejorar la resistencia a la fractura, así como otras propiedades mecánicas. Por tanto, las nanopartículas de hidroxiapatita pueden ser utilizadas para implantes generados mediante ingeniería tisular teniendo múltiples ventajas en comparación con otros tipos de implantes [9].

Los avances en la nanotecnología han permitido la manipulación precisa de las propiedades fisicoquímicas de las HANPs. Zhao *et al.* demostraron que los efectos de las HANPs en las células variaban considerablemente según su concentración, tamaño, forma y carga superficial. Está generalmente reconocido que las HANPs a alta concentración (> 500 mg / ml) y con forma cilíndrica inducen citotoxicidad, mientras que las HANPs a una concentración más baja (<500 mg / ml) y con forma circular aumentan la conexión celular, proliferación y diferenciación [1]. Por tanto, es de gran importancia controlar la síntesis de las HANPs.

### 3.1. Síntesis de HANPs

Se han sintetizado con éxito nanocristales de hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ ) con morfologías multiforme (nanocables, nanorods y microesferas) mediante muchas técnicas de procesamiento de polvo, incluida la síntesis sol-gel, reacciones en estado sólido, coprecipitación, reacciones hidrotermales, síntesis de microemulsión y síntesis mecanoquímica [9].

Entre los procesos de precipitación más descritos, agentes químicos tales como ácido cítrico, aminoácidos y ácido etilendiaminotetraacético se han utilizado para mediar la nucleación de la hidroxiapatita y el crecimiento cristalino. Estos modificadores ejercen un control significativo sobre la morfología del cristal debido a la afinidad entre los agentes modificadores y los cristales HA [9].

Desde una perspectiva de aplicación práctica, los nanomateriales no solo necesitan sintetizarse en grandes cantidades con una composición, tamaño y estructura reproducibles, sino que también han de ser preparados y ensamblados usando técnicas limpias, no tóxicas y ecológicas. Un ejemplo es la extracción de polvos de HA utilizando bioproductos como corales, conchas de sepia, yeso natural, calcita natural y hueso bovino, ya que el análisis químico de estos residuos biológicos ha demostrado que son fuentes ricas de calcio en forma de carbonatos y óxido [9].

La ciencia de los biomateriales ha encontrado muchas formas de mejorar las diferentes propiedades de la hidroxiapatita sintética mediante la introducción de diversas sustituciones iónicas en la estructura de apatita [1]. Se han realizado modificaciones superficiales de las HANPs para modular su estabilidad coloidal, prevenir la disolución en el caso de pH bajo, prevenir la inflamación, servir como una capa intermedia para permitir la formación de enlaces fuertes entre las matrices del polímero y las nanopartículas, mejorar potencialmente su bioactividad o mejorar su capacidad de conjugación con grupos funcionales especiales [9]. Una de las sustituciones más interesantes es la incorporación de Si, que mejora considerablemente la bioactividad de la apatita sintética, ya que el Si juega un papel en los procesos bioactivos implicados en la formación de nuevos tejidos óseos [1].

### 3.2. Regeneración ósea *in vivo*

Varios estudios *in vivo* han demostrado una regeneración ósea favorable a través de biomateriales HA nanoestructurados. Fricain *et al.*, compararon el potencial de regeneración ósea de *scaffolds* compuestos de polisacáridos hidrofílicos naturales (pululano y dextrano), suplementados con o sin HANPs en cinco modelos animales (en dos de ellos los implantes fueron heterotópicos y en los otros tres ortotópicos). Los resultados indicaron que solo el *scaffold* con HANPs incorporadas indujo una capa de apatita biológica y favoreció la formación de un tejido mineralizado denso subcutáneo en ratones, así como tejidos osteoides después de la implantación intramuscular en cabras. Del mismo modo, la adición de HANPs indujo la regeneración ósea temprana en los tres modelos ortotópicos independientemente del sitio de la implantación. Estos fenómenos revelaron que la formación de hueso nuevo a través de compuestos de HANPs es superior a los equivalentes de tamaño convencional [5]. En la Figura 2 se muestra con gran aumento el *scaffold* suplementado con HANPs, donde se puede observar osteoblastos alrededor del hueso nuevo así como vasos sanguíneos dentro y alrededor del área ósea nueva.

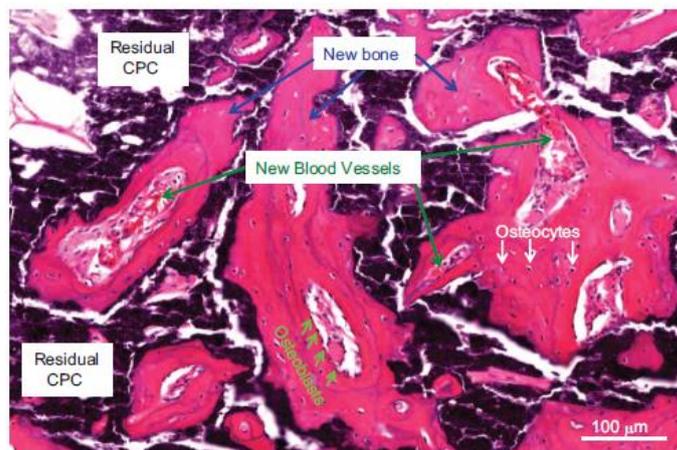


Fig. 2. Gran aumento del *scaffold* sintetizado con HANPs.  
CPC: Nanostructured calcium phosphate cement [5].

La estructura trabecular de la hidroxiapatita ayuda a introducir células sanguíneas y células madre, de forma que se acelera la formación de hueso nuevo, obteniendo de esta forma efectos beneficiosos *in vivo*. Teniendo en cuenta los diferentes tipos de células madre, las células madre mesenquimales de médula ósea humana (hBMSCs) son las más óptimas en la regeneración ósea basada en células y han sido usadas en clínica con éxito. Sin embargo, el uso de hBMSCs se ve obstaculizado debido al procedimiento invasivo de obtención y disponibilidad limitada, por lo que son necesarias otras fuentes de células madre como células madre adultas, ESC e iPSCs [5].

Estas células se pueden sembrar en la superficie de los *scaffolds* con HANPs preformados. Sin embargo, este tipo de siembra celular estática tiene limitaciones como baja eficiencia de siembra y mínima penetración celular en el *scaffold*, dando lugar a la distribución no uniforme de las células. Para abordar estos problemas, la microencapsulación celular ha sido propuesta como otro enfoque para liberar las células [5].

Otra solución es el uso de la tecnología 3D para regeneración y trasplante en el tejido óseo. Entre las principales preocupaciones en la tecnología 3D se encuentran la biorresorción y la biocompatibilidad. La mayoría de los biomateriales utilizados en la impresión 3D en hueso incluye cerámicas de fosfato de calcio. Los nanocompuestos basados en HA son escogidos para la formación de estructura 3D de tamaño nano debido a la promoción de organización celular, proliferación y difusión de nutrientes hacia los tejidos en desarrollo [8].

En el 2016, Jakus *et al.* desarrollaron un biomaterial osteoregenerativo sintético denominado "hueso hiperelástico" (HB), que estaba compuesto de hidroxiapatita (90% del peso) y de policaprolactona o poli(láctico-co-glicólico), PLGA (10% del peso), y que podía ser imprimido tridimensionalmente (3D) de forma rápida (Figura 3). Este "hueso hiperelástico" exhibió propiedades mecánicas elásticas, era altamente absorbente, mantenía la viabilidad celular y la proliferación, e indujo la diferenciación osteogénica de hBMSCs cultivadas *in vitro* durante 4 semanas

sin ningún factor osteoinductivo en el medio. Se evaluó HB *in vivo* en un modelo de implante subcutáneo de ratón para comprobar la biocompatibilidad del material (7 y 35 días), en una rata modelo de fusión espinal posterolateral para la formación de hueso nuevo (8 semanas), y en un primate no humano con un defecto en la bóveda craneal (4 semanas). HB no provocó una respuesta inmune negativa, se vascularizó, se integró rápidamente con tejidos circundantes, osificó de forma rápida y apoyó el nuevo crecimiento óseo sin la necesidad de agregar factores biológicos. Estos resultados señalan al HB como nuevo biomaterial de injerto óseo sintético con potencial traslacional substancial, que se confirmará en estudios de modelos animales de mayor tamaño para evaluar la eficacia de HB para indicaciones ortopédicas y craneofaciales [10].

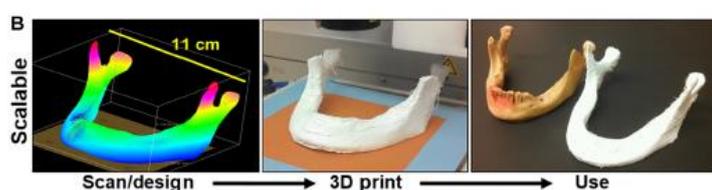


Fig. 3. Diseño e impresión en 3D del biomaterial HAP/LGA para la producción de una mandíbula lista para implante [10].

#### 4. CONCLUSIONES

El uso de biomateriales basados en nanopartículas de hidroxiapatita junto con células madre, puede suponer un gran avance para el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis. Sin embargo, aun se necesitan más estudios para sustituir las hBMSCs por otros tipos celulares y comparar la eficacia de los diversos tipos de células madre en la regeneración ósea. Por tanto, los estudios deberían centrarse en comprender los mecanismos de regeneración del tejido óseo a través de construcciones de nanopartículas de hidroxiapatita, y modificar los biomateriales basados en dichas nanopartículas y los tipos de células madre para mejorar aún más la regeneración ósea *in vivo* para diversas aplicaciones craneofaciales y ortopédicas.

#### REFERENCIAS

- [1] R. Zhao *et al.*, "Selective effect of hydroxyapatite nanoparticles on osteoporotic and healthy bone formation correlates with intracellular calcium homeostasis regulation," *Acta Biomater.*, vol. 59, pp. 338–350, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.actbio.2017.07.009
- [2] S. Dorozhkin, "Bioceramics of calcium orthophosphates," *Biomaterials*, vol. 31, no. 7, pp. 1465–85, Jan. 2010, doi:10.1016/j.biomaterials.2009.11.050
- [3] D. K. Khajuria, R. Razdan, and D. R. Mahapatra, "Development, in vitro and in vivo characterization of zoledronic acid functionalized hydroxyapatite nanoparticle based formulation for treatment of osteoporosis in animal model," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 66, pp. 173–183, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.ejps.2014.10.015

- [4] V. Alt *et al.*, "Bone formation and degradation behavior of nanocrystalline hydroxyapatite with or without collagen-type 1 in osteoporotic bone defects - An experimental study in osteoporotic goats," *Injury*, vol. 47, pp. S58–S65, Jun. 2016, doi: 10.1016/S0020-1383(16)47010-5
- [5] P. Wang, L. Zhao, J. Liu, M. D. Weir, X. Zhou, and H. H. K. Xu, "Bone tissue engineering via nanostructured calcium phosphate biomaterials and stem cells," *Bone Res.*, vol. 2, pp. 1–13, Jun. 2015, doi:10.1038/boneres.2014.17
- [6] M. Sadat-Shojai, M. T. Khorasani, E. Dinpanah-Khoshdargi, and A. Jamshidi, "Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures," *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 8, pp. 7591–7621, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.012
- [7] O. Im, J. Li, M. Wang, L. G. Zhang, and M. Keidar, "Biomimetic three-dimensional nanocrystalline hydroxyapatite and magnetically synthesized single-walled carbon nanotube chitosan nanocomposite for bone regeneration," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 7, pp. 2087–2099, Apr. 2012, doi: 10.2147/IJN.S29743
- [8] H. Yi, F. Ur Rehman, C. Zhao, B. Liu, and N. He, "Recent advances in nano scaffolds for bone repair," *Bone Res.*, vol. 4, pp.1-11, Jun. 2016, doi:10.1038/boneres.2016.50
- [9] H. Zhou and J. Lee, "Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering," *Acta Biomater.*, vol. 7, no. 7, pp. 2769–2781, Apr. 2011, doi:10.1016/j.actbio.2011.03.019
- [10] A. E. Jakus *et al.*, "Hyperelastic 'bone': A highly versatile, growth factor-free, osteoregenerative, scalable, and surgically friendly biomaterial," *Sci. Transl. Med.*, vol. 8, no. 358, pp. 1–16, Sep. 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aaf7704



**Marina Moya Molina** recibió el título de Bioquímica por la Universidad de Granada en 2017. Actualmente es estudiante del Máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.