

MOLEQLA

nº
3
4

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 Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón

MoleQla Deporte: Alberto Grao Cruces

MoleQla Médica: Juan Antonio del Castillo Polo

MoleQla Forense: Antonio Aguilar García

MoleQla Celular: Guillermo López Lluch

MoleQla Informática: Norberto Díaz Díaz

MoleQla Farmacia: Matilde Revuelta González

MoleQla Nanotecnología: Ana Paula Zaderenko Partida

MoleQla Química: Patrick J. Merklng

Responsable de Maquetación

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. Merklng



ISSN 2173-0903

Editado el 9 de julio de 2019

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Esta edición de verano de MoleQla nos brinda, a los que estamos dispuestos a invertir algo de tiempo en su lectura, la oportunidad de aprender multitud de cosas fascinantes de y alrededor de las Ciencias en un número espectacular. Dejarme que os comente algo de lo que más me ha llamado la atención. Muchos de nuestros lectores estarán familiarizados con estos textos escritos con tinta invisible y que, al iluminarlos con luz ultravioleta se tornan visibles. Si, en vez de luz ultravioleta se usa luz infrarroja, que tiene por lo general una capacidad mayor de penetrar en los materiales, y como detector en vez del ojo humano una cámara digital, un lienzo puede revelar los esbozos de un pintor y la forma en la que tenía previsto en un principio hacer la composición de su cuadro. Os invito a examinar la figura 1 del artículo que os explica como “Ver lo Invisible”. Pero hay muchas más cosas en este número: un artículo brillante realiza una revisión de la literatura sobre dos métodos de entrenamiento físico para pacientes con insuficiencia cardíaca: ¿Será mejor realizar intervalos de alta intensidad o, por el contrario, entrenamiento continuo de moderada intensidad? Si, como yo, creéis saber la respuesta, leed el artículo porque estáis equivocados. No os perdáis tampoco los varios artículos de aplicaciones del Big Data, el análisis de cantidades enormes de datos en los campos de la medicina, del entretenimiento (Netflix), y del deporte (con el asesoramiento de un analista deportivo y de Big Data de un equipo de fútbol emblemático de Sevilla). Descubrid como la nanotecnología ha permitido crear un chip basado en CRISPR capaz de detectar secuencias específicas de nucleótidos sin necesidad de amplificación del ADN, ahorrando costes y tamaño. Resulta también muy interesante enterarse cuales son las condenas en una serie de delitos medioambientales y por qué han resultado a menudo más leves de lo que cabría esperar. Y si los médicos tienen mucha habilidad para prescribir fármacos, el tema de la desprescripción es una asignatura para la que están mucho peor preparados, y es igual de importante, especialmente en el caso de los antipsicóticos. Y descubrid conmigo la biografía de Primo Levi, un químico y escritor alcanzado por sus demonios del pasado.

Que tengáis una buena lectura.

Patrick Merkling



ÍNDICE

1. Moleqta Patrimonio

- 1.1. Ver lo invisible: la evolución de la reflectología infrarroja aplicada al patrimonio

2. Moleqta Deporte

- 2.1. Entrenamiento por Intervalos vs Entrenamiento Continuo sobre Capacidad Aeróbica en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

3. Moleqta Médica

- 3.1. Aplicaciones de IA en Medicina
- 3.2. Qué sabemos del Zika

4. Moleqta Forense

- 4.1. Revisión jurisprudencial de los delitos contra el medio ambiente desde la Criminología Verde y la Química Forense
- 4.2. Restauración de números de serie

5. Moleqta Celular

- 5.1. Sistema inmune intestinal y sus aplicaciones terapéuticas
- 5.2. Checkpoint Inhibitors: Una nueva diana contra el cáncer

6. Moleqta Informática

- 6.1. Inteligencia Artificial en Netflix
- 6.2. Big Data & Sports
- 6.3. Software en la Medicina - IBM Watson

7. Moleqta Farmacia

- 7.1. Demencia: importancia de la desprescripción de antipsicóticos
- 7.2. Omomyc, un nuevo aliado en la lucha contra el cáncer

8. Moleqta Nanotecnología

- 8.1. CRISPR-Chip, ¿adiós definitivo a la amplificación para detectar genes diana?
- 8.2. Nanotecnología y modificación del pH en el papel

9. Moleqta Química

- 9.1. La lluvia ácida
- 9.2. Ignotos de la Química (I): PRIMO LEVI. Bosquejo de un gran hombre
- 9.3. Separación de olefinas y parafinas en materiales porosos para aplicaciones industriales

Ver lo invisible: la evolución de la reflectografía infrarroja aplicada al patrimonio

Elena De La Rosa Regot

Resumen—La reflectografía infrarroja (IR) es una de las técnicas de análisis más utilizada para el diagnóstico y estudio de obras de arte, en especial de pintura, desde su nacimiento en los años 60 del siglo XX. Los avances en tecnología han permitido su evolución en estos años, gracias al uso de técnicas de Imagen Multiespectral e Hiperespectral y al desarrollo de sistemas de captación y montaje de los reflectogramas obtenidos, como VARIM.

Palabras Claves— Dibujo subyacente, Imagen Multiespectral, Mosaico reflectográfico, Reflectografía infrarroja.

1. INTRODUCCIÓN

La reflectografía infrarroja es una de las técnicas de imagen [1] más utilizadas en el análisis de los bienes culturales [2], [3], [4], [5], [6], [7], ya que se trata de una técnica no destructiva [4], [8], [9], [10], [11] ni invasiva [12], [13], [14], de uso relativamente sencillo [2] y sin grandes costos [14]. Además, igual que la radiografía y la fluorescencia de ultravioleta, permite obtener información invisible al ojo humano que puede ser captada y mostrada en una imagen visible [2], [8] con información macroscópica de toda la obra [5], [15].

Esta técnica se basa en el uso de la radiación infrarroja (IR) y en cómo los materiales reaccionan con esta. Sin embargo, la primera técnica aplicada a los bienes culturales que se basaba en dicha radiación fue la fotografía infrarroja, ya en uso en los años 30 del siglo XX [7], [8].

No fue hasta los años 60 del mismo siglo [7], [9], [11], [12], [13], [16] que la fotografía empezó a ser sustituida por la reflectografía [1], [9], tras la publicación de la tesis doctoral de J.R.J. van Asperen de Boer [2], [5], [7], [8], [11], [12], a causa de las grandes ventajas que presentaba — facilidad de uso en entornos digitales [9], posibilidad de uso de bandas espectrales más amplias [4], [7], [16], capacidad de mostrar los resultados en tiempo real [14], etc. —, si bien la fotografía IR todavía se sigue utilizando en algunas investigaciones [6]. Además, la reflectografía IR es la primera técnica desarrollada específicamente para el análisis de obras de arte, en concreto, de pinturas [8], [12].

Este artículo trata la evolución de dicha técnica desde su nacimiento hasta la actualidad, centrándose en los principales avances que han ayudado a su desarrollo.

2. REFLECTOGRAFÍA INFRARROJA

2.1. Fundamentos

La radiación infrarroja (0,78 μm –1 mm) fue descubierta en 1800 por William Herschel [16] y es la base de muchas de las técnicas utilizadas para el análisis de bienes culturales, como las ya comentadas fotografía IR y reflectografía IR, además de otras como la termografía IR [3]. No obstante,

estas utilizan bandas espectrales distintas dentro de la radiación IR (ver Tabla 1) que generan distintas respuestas en los objetos analizados.

En el caso de la reflectografía, esta se basa en la capacidad que tiene la radiación IR (concretamente aquella entre 0,7 y 3,0 μm) de atravesar determinadas capas superficiales de los bienes culturales [1], [9], [10], [15], y en la respuesta de los materiales analizados a la radiación que reciben. Dicha radiación puede ser absorbida, transmitida o reflejada [7].

Este fenómeno de reflexión [12] es el que nos interesa para poder visualizar aquellas capas invisibles a simple vista, como pueden ser dibujos subyacentes o repintes en obras pictóricas [1], [5], [8], [13], [16], [17], e incluso escrituras ilegibles a causa de la suciedad acumulada en su superficie o del oscurecimiento del soporte [1], [8], [18].

El poder cubriente de las capas superficiales depende de diferentes características — granulometría del pigmento, índices de refracción, espesor de la capa, aglutinante, etc. [2], [4], [7], [8], [16], [17]—. No obstante, la detección de los estratos subyacentes no depende exclusivamente de la opacidad de las capas superiores, sino que también va ligada al material que los compone y a la diferencia de reflexión con las capas preparatorias o el soporte [17], [18]. Para una buena legibilidad lo ideal es un alto contraste entre ambos, con una alta absorción de los materia-

TABLA 1
BANDAS DE IR Y TÉCNICAS DE ANÁLISIS [3], [16]

Longitud de onda	Banda espectral del IR	Técnica de análisis	Fuentes de radiación	Captura de la radiación
0,7–1,4 μm	IR cercano (NIR)	Reflectografía IR	Lámparas incandescentes	Medios fotográficos y electrónicos
1,4–3,0 μm	IR de onda corta (SWIR)	Reflectografía IR	Lámparas incandescentes	Medios fotográficos y electrónicos
3,0–5,0 μm	IR de onda media (MWIR)	Termografía activa de IR	Objetos calientes no incandescentes	Equipos de vigilancia
5,0–1000 μm	IR de onda larga (LWIR)	Termografía activa de IR	Cuerpos a temperatura ambiente, láseres, etc.	Medios electrónicos especiales

Las siglas de las bandas espectrales hacen referencia a los términos anglosajones (Near-infrared; Short-wave infrared; Mid-wave infrared; Long-wave infrared).

les del trazo del dibujo o escritura –compuestos de cobre y carbono [2], [5], [7], [19]– y una alta reflexión del fondo [2] –creta o yeso [5]–.

2.2. Bandas espectrales

Dentro del espectro IR la respuesta de los materiales analizados puede cambiar [10]. Tradicionalmente, se han recomendado dos bandas espectrales para el análisis de los bienes: aquellas que se encuentran en el IR cercano (0,7–1,4 μm) [3] y aquellas en la onda corta (1,4–3 μm) [1], [2], [17].

Sin embargo, el uso de estas bandas por separado puede provocar que no detectemos algunos materiales, como las tintas ferrogálicas, que son únicamente visibles en las longitudes de onda más bajas [11], o que algunos pigmentos se muestren opacos, ya que solamente son transparentes en bandas muy concretas del espectro, en torno a 0,8–1,1 μm [17].

Para combatir estas carencias y poder obtener unos resultados óptimos, en los años 90 empezó a desarrollarse la aplicación de la reflectografía con el uso de técnicas de Imagen Multiespectral (MSI) e Hiperespectral (HSI) [3], [4], [6], [12], [17], [18]. Estas técnicas permiten obtener varios reflectogramas por obra dentro del espectro IR: unos 10 en MSI, con una distancia aproximada de 50 nm entre ellos, hasta unos 100 en HSI, a 2,2 nm [4], [12]. Esto nos facilita observar y mapear características de la pintura a diferentes niveles estratigráficos [4], [13], como los cambios de composición durante el proceso creativo del artista [2], [10], [13], tal y como se muestra en la Figura 1.

Estas técnicas de imagen parecen presentar un gran potencial [13], ya que también facilitan la selección de muestras para analizar [4], [13], [17] y se está trabajando con ellas para la caracterización directa de pigmentos [1], [10], aunque de momento sigue siendo necesario un análisis químico para corroborar los hallazgos [4].

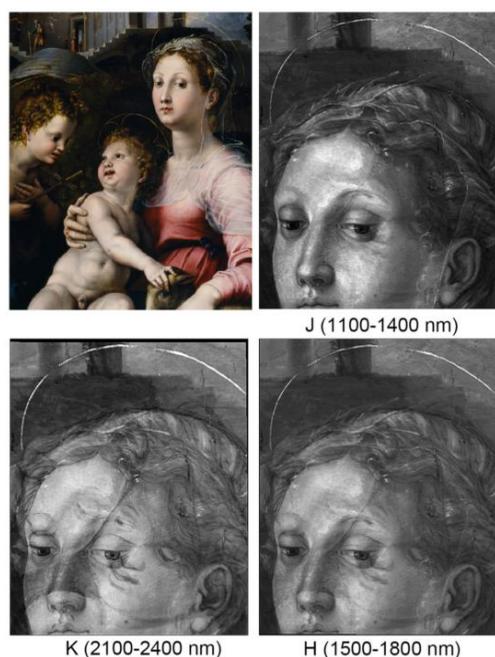


Fig. 1. Diferentes grados de visualización del dibujo subyacente según la longitud de onda utilizada en el análisis (1,1–1,4; 1,5–1,8; y 2,1–2,4 μm). [18]

2.2. Captación de las radiaciones reflejadas

Esta respuesta de los materiales a la radiación IR es invisible al ojo humano [16], lo que hace necesario un sistema capaz de captar estas radiaciones reflejadas (en el espectro IR [18]) y reproducirlas en el visible [8]. Los sistemas utilizados actualmente para ello son electrónicos [16], si bien anteriormente se utilizaban, con la fotografía IR, emulsiones fotográficas en blanco y negro sensibilizadas al IR [7], [14], [16]. Cada una de estas imágenes es conocida como reflectograma de IR [15], [20].

Los métodos electrónicos utilizados son, gracias al uso de filtros, sensibles al IR de forma exclusiva [2], [5], [8] y permiten registrar las radiaciones reflejadas y mostrarlas en tiempo real en un monitor [14] mientras se capturan [9]. Según la respuesta de cada material a la radiación IR, la imagen mostrará más o menos tonalidades de gris entre el blanco y el negro [2], [9]. Para poder obtener una imagen con buena resolución de una obra de más de 1 m² [18], se realizan pequeñas capturas contiguas que posteriormente se montan para obtener el mosaico, o imagen, de la obra completa [8], [11], [16], [18], [21].

Los primeros sistemas electrónicos, en los años 60, fueron cámaras de vídeo con un sensor de tubo Vidicon (0,9–2,0 μm) [2], [7], [16], [21]. En los 80 fueron sustituidos por cámaras con sensores de silicio –conocidos como *Charge Coupled Device* o CCD [8], [14]– que una década más tarde empezarían a ser sustituidos por sistemas InGaAs (Indio Galio y Arsénico), PtSi (Platino y Silicio), etc. [4], [12], [17]. Actualmente se utilizan cámaras digitales (1,1–5 μm) con estos mismos sensores [7], [8]. Todas estas mejoras han ido ligadas a cambios en la óptica, la resolución y la sensibilidad al IR, aunque no han conseguido la calidad suficiente todavía [2], [11], [12]. También se han creado sistemas automáticos de captura como el *Visual Arts Systems for Archiving and Retrieval of Images* (VASARI – 1989) [11], [21] o la *Visión Artificial aplicada a la Reflectografía Infrarroja Mecanizada* (VARIM – 2004) [8], [9], [21] que también incorporan MSI y HSI [4].

2.3. Montaje del mosaico reflectográfico

La unión de los reflectogramas era, al principio, una tarea ardua y repetitiva, ya que las diferentes capturas debían unirse manualmente [11], [21]. Para facilitar el proceso y asegurar que se registraba toda la superficie, se realizaban pequeños solapamientos entre cada captura. En los años 90 empezaron a surgir las primeras investigaciones de sistemas automáticos de captura y montaje [11]. Estos todavía producían dichos solapamientos [8], excepto en el sistema de alta precisión implementado por Duillo Bertani y Luca Consolandi o en los sistemas de escáner de IR [7], [18], [21].

El montaje automático no facilita únicamente el cálculo para el solapamiento de cada imagen [21], sino también el tratamiento de la imagen: correcciones geométricas, uniformidad de la iluminación, eliminación del ruido, etc. [8], [9], [11], [21]. Los sistemas VASARI y VARIM también permiten componer de forma automática el mosaico, gracias al uso del sistema de procesamiento de imagen del primero: *VIPS* (*VASARI Image Processing System*) [1], [4].

Otros sistemas en desarrollo son aquellos que permiten sustraer de la imagen IR la “contaminación” del espectro visible para facilitar la lectura de la primera [12], o los que las fusionan, sobre todo aplicado a documentos de archivo, lo cual permite la reconstrucción del documento en una sola imagen [16], [19]. También se trabaja en el estudio automático de los trazos del dibujo preparatorio para discernir los útiles y materiales empleados [20].

3. CONCLUSIONES

Los avances en tecnología e informática nos permiten seguir mejorando los diferentes sistemas analíticos que aplicamos a la investigación en el campo patrimonial. Un claro ejemplo de ello es la reflectografía IR, que desde que fue creada en los años 60 no ha parado de evolucionar y en la actualidad sigue inmersa en este continuo desarrollo. Su mejora se debe a las nuevas técnicas de imagen (MSI y HSI), a la automatización de la captura y el montaje del mosaico y a las mejoras en los sensores de IR. Los proyectos como VARIM son claros ejemplos de ello.

Además, el hecho de que permita un análisis en profundidad de la obra, sin toma de muestra, *in situ*, con unos costes bajos y un manejo sencillo, le ha otorgado un puesto entre las técnicas más usadas para el análisis de bienes culturales. Sin embargo, su uso tiene que ir acompañado de otras técnicas analíticas, ya que cabe recordar que ninguna de ellas da resultados definitivos.

REFERENCIAS

- [1] L. Falcone, F. Bloisi, V. Califano, M. Pagano, y L. Vicari, «An old notice board at ancient Herculaneum studied using Near Infrared Reflectography», *J. Archaeol. Sci.*, vol. 35, n.º 6, pp. 1708-1716, jun. 2008.
- [2] A. González Mozo, «La reflectografía infrarroja y la historia del arte», en *La Ciencia y el Arte IV*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, 2013, pp. 163-177.
- [3] J. Peeters, G. Steenackers, S. Sfarra, S. Legrand, C. Ibarra-Castanedo, K. Janssens, y G. Van der Snickt, «IR Reflectography and Active Thermography on Artworks: The Added Value of the 1.5–3 μm Band», *Appl. Sci.*, vol. 8, n.º 2, p. 50, ene. 2018.
- [4] C. Vega, E. García, T. Antelo, M. Bueso, J. Torres, y J. M. Menéndez, «VARIM 2.0. Imagen multispectral e hiperespectral en el infrarrojo», en *La Ciencia y el Arte V*, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, 2015, pp. 21-40.
- [5] S. Legrand, F. Vanmeert, G. Van der Snickt, M. Alfeld, W. De Nolf, J. Dik, y K. Janssens, «Examination of historical paintings by state-of-the-art hyperspectral imaging methods: from scanning infra-red spectroscopy to computed X-ray laminography», *Herit. Sci.*, vol. 2, n.º 1, 2014.
- [6] C. Cucci, M. Picollo, y M. Vervat, «Trans-illumination and trans-irradiation with digital cameras: Potentials and limits of two imaging techniques used for the diagnostic investigation of paintings», *J. Cult. Herit.*, vol. 13, n.º 1, pp. 83-88, ene. 2012.
- [7] S. Sfarra, C. Ibarra-Castanedo, D. Ambrosini, D. Paoletti, A. Bendada, y X. Maldague, «Integrated approach between pulsed thermography, near-infrared reflectography and sandwich holography for wooden panel paintings advanced monitoring», *Russ. J. Nondestruct. Test.*, vol. 47, n.º 4, pp. 284-293, abr. 2011.
- [8] T. Antelo, M. Bueso, A. Gabaldón, y C. Vega, *Un espacio para lo invisible*. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, 2008.
- [9] T. Antelo, A. Gabaldón, y C. Vega, «Fernando Gallego en Trujillo: Estudios físicos», *Bienes Cult. Rev. del Inst. del Patrim. Cult. España*, vol. 8, pp. 61-73, 2008.
- [10] D. Ambrosini, C. Daffara, R. Di Biase, D. Paoletti, L. Pezzati, R. Bellucci, F. Bettini, «Integrated reflectography and thermography for wooden paintings diagnostics», *J. Cult. Herit.*, vol. 11, n.º 2, pp. 196-204, abr. 2010.
- [11] A. Burmester y F. Bayerer, «Towards Improved Infrared Reflectograms», *Stud. Conserv.*, vol. 38, n.º 3, p. 145, ago. 1993.
- [12] J. Blažek, J. Striová, R. Fontana, y B. Zitová, «Improvement of the visibility of concealed features in artwork NIR reflectograms by information separation», *Digit. Signal Process.*, vol. 60, pp. 140-151, ene. 2017.
- [13] C. Daffara y R. Fontana, «Multispectral Infrared Reflectography to Differentiate Features in Paintings», *Microsc. Microanal.*, vol. 17, n.º 5, pp. 691-695, sep. 2011.
- [14] M. Attas, E. Cloutis, C. Collins, D. Goltz, C. Majzels, J.R. Mansfield, H.H. Mantsch, «Near-infrared spectroscopic imaging in art conservation: investigation of drawing constituents», *J. Cult. Herit.*, vol. 4, n.º 2, pp. 127-136, abr. 2003.
- [15] J. K. Delaney, M. Thoury, J. G. Zeibel, P. Ricciardi, K. M. Morales, y K. A. Dooley, «Visible and infrared imaging spectroscopy of paintings and improved reflectography», *Herit. Sci.*, vol. 4, n.º 1, p. 6, dic. 2016.
- [16] F. Mairinger, «The infrared examination of paintings», en *Radiation in Art and Archeometry*, Elsevier, 2000, pp. 40-55.
- [17] M. Gargano, N. Ludwig, y G. Poldi, «A new methodology for comparing IR reflectographic systems», *Infrared Phys. Technol.*, vol. 49, n.º 3, pp. 249-253, ene. 2007.
- [18] J. K. Delaney, G. Trumphy, M. Didier, P. Ricciardi, y K. A. Dooley, «A high sensitivity, low noise and high spatial resolution multi-band infrared reflectography camera for the study of paintings and works on paper», *Herit. Sci.*, vol. 5, n.º 1, p. 32, dic. 2017.
- [19] M. Gargano, D. Bertani, M. Greco, J. Cupitt, D. Gadia, y A. Rizzi, «A perceptual approach to the fusion of visible and NIR images in the examination of ancient documents», *J. Cult. Herit.*, vol. 16, n.º 4, pp. 518-525, jul. 2015.
- [20] P. Kammerer, M. Lettner, E. Zolda, y R. Sablatnig, «Identification of drawing tools by classification of textural and boundary features of strokes», *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 28, n.º 6, pp. 710-718, abr. 2007.
- [21] J. M. Torres, Juan; Posse, Alberto; Menéndez, «Descripción del sistema VARIM: captación y composición automática del mosaico reflectográfico», *Bienes Cult. Rev. del Inst. del Patrim. Cult. España*, vol. 8, pp. 89-97, 2008.



Elena De La Rosa Regot Licenciada en Bellas Artes y graduada en Conservación y Restauración por la Universidad de Barcelona. Se ha especializado en materiales celulósicos y objetos fotográficos. Ha colaborado en instituciones como el Museo Nacional de Arte de Cataluña, el Archivo Nacional de Cataluña y el Museo Nacional Centro de Arte Reina Sofía, entre otros. Actualmente cursa el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

Efectos del entrenamiento por intervalos vs entrenamiento continuo sobre la capacidad aeróbica en pacientes con insuficiencia cardíaca

Bruno Bizzozero Peroni; Valentina Díaz Goñi.

Resumen— El objetivo de esta revisión fue comparar la influencia del entrenamiento por intervalos de alta intensidad (HIIT) con el entrenamiento continuo de moderada intensidad (MICT) sobre la capacidad aeróbica en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Realizamos una revisión de revisiones sistemáticas y meta-análisis en PubMed hasta el 27 de abril de 2019. Se identificaron un total de 74 artículos, de los cuales 5 se seleccionaron finalmente para esta revisión. La calidad general de los estudios incluidos fue moderada-alta (AMSTAR-2). Esta revisión agrega evidencia adicional que el HIIT presenta mejoras clínicamente significativas en comparación al MICT sobre la capacidad aeróbica de pacientes adultos con IC.

Palabras Claves— Capacidad aeróbica, entrenamiento continuo de moderada intensidad, entrenamiento por intervalos de alta intensidad, insuficiencia cardíaca, rehabilitación cardíaca.

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) presenta una prevalencia mundial de 37 millones de personas, con un pronóstico de aumento en los próximos años [1]. La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (por ejemplo, disnea, poca tolerancia al ejercicio y fatiga) que pueden estar acompañados por signos (por ejemplo, presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional, que resulta en un gasto cardíaco reducido y/o presiones intra-cardíacas elevadas [2].

La rehabilitación cardíaca (RC) es el tratamiento y prevención secundaria de enfermedades cardíacas [2]. La RC mejora el pronóstico de la enfermedad [2]. Es recomendable la inclusión de un programa de ejercicio físico (PEF) dentro de la RC como factor principal para el éxito de esta y la prevención en la recurrencia de eventos cardíacos [3]. El PEF en la RC se recomienda en todos los pacientes estables con IC en adición al tratamiento médico [2]. El PEF mejora la capacidad aeróbica a través del consumo de oxígeno pico (VO_{2pico}), siendo uno de los indicadores más importantes de supervivencia en personas con IC [4]. Por lo tanto, resulta fundamental saber que PEF presenta mayores mejoras sobre esta capacidad.

El entrenamiento aeróbico continuo de moderada intensidad (MICT) ha sido el PEF tradicional en la RC [2], con mejoras sobre el VO_{2pico} de pacientes con IC clínicamente estables [5], [6]. El MICT consiste en realizar un tipo de ejercicio físico de forma continua, a una intensidad moderada (50-80% VO_{2pico}), y por un período de tiempo prolongado (30-60 minutos) [7]. Pero entrenar a intensidades más altas conduce a mayores mejorías sobre el VO_{2pico} [7].

Para prolongar el tiempo del entrenamiento a intensidades altas, surge el entrenamiento por intervalos [8]. El entrenamiento aeróbico por intervalos de alta intensidad (HIIT) se introdujo y adaptó a la RC en Noruega hace unos 15 años [9]. Desde entonces, los estudios que comparan efectos del HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica y otras variables relevantes en patologías cardíacas han crecido rápidamente [10]. El HIIT consiste en intervalos cortos (0.5-4 minutos) de ejercicio físico a alta intensidad (85-95% VO_{2pico}) de forma intermitente con períodos de recuperación activa (50-70% VO_{2pico}) [11]. Estudios reportan mayores mejorías del HIIT sobre la capacidad aeróbica de pacientes con IC en comparación al MICT [11]. Sin embargo, los resultados de estudios individuales son contradictorios y los estudios de revisiones sistemáticas no se han comparado [10]. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es comparar la eficacia del HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica en pacientes con IC.

2. MÉTODO

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones hasta el 27 de abril de 2019 en la base de datos PubMed. Se incluyeron revisiones sistemáticas y/o meta-análisis que examinaran y compararan efectos del HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica en personas con IC.

Al realizar la búsqueda en PubMed se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Heading) para definir la patología cardíaca y la intervención mediante ejercicio físico. La combinación fue la siguiente: 'heart failure' [MeSH] AND 'exercise' [MeSH] OR 'exercise therapy' [MeSH] OR 'cardiac rehabilitation' [MeSH] OR 'high-intensity interval training' [MeSH] (ver tabla 1). Además, se seleccionaron como criterios para la búsqueda: estu-

dios de revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, publicados en inglés o español, a texto completo, y en población humana.

2.2. Criterios de inclusión/exclusión

Para ser seleccionados en esta revisión, los artículos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: (1) estudios que analicen y comparen la influencia del HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica en pacientes con IC; (2) en inglés o español a texto completo, publicados en la base de datos seleccionada; y, (3) en modalidad de revisión sistemática y/o meta-análisis.

Además, los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) investigaciones sobre pacientes cardíacos que no incluyan IC; (2) revisiones que no expresen resultados específicos sobre capacidad aeróbica; (3) estudios que no analicen y comparen los efectos del HIIT y MICT sobre capacidad aeróbica; (4) revisiones que sus resultados sean la combinación de IC con otra patología; y, (5) artículos que expresen resultados en base a estudios en animales.

2.3. Identificación de estudios y extracción de datos

Siguiendo los procedimientos de la estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed, se identificaron 74 artículos. La figura 1 muestra gráficamente el flujo del proceso de búsqueda según la declaración 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' (PRISMA) [12]. En base a los criterios de inclusión/exclusión, dos revisores (BBP y VDG) realizaron el siguiente procedimiento de selección: (1) fase de cribado aplicada a título y resumen; (2) búsqueda de texto completo y evaluación de elegibilidad de los artículos seleccionados después del paso anterior. Se buscaron manualmente las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar otros estudios apropiados. Las diferencias en la evaluación de la elegibilidad de los estudios se resolvieron mediante discusión. Finalmente, un total de 5 artículos cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión.

2.4. Extracción de datos

Dos revisores (BBP y VDG) recopilaron los datos que incluyeron: año y revista de publicación, nombres de los autores, título y tipo de estudio (revisión sistemática y/o meta-análisis), objetivos, criterios de inclusión, fecha de búsqueda de estudios, número de estudios incluidos, edad de los participantes, descripción de los protocolos de entrenamientos HIIT y MICT (frecuencia/duración, intensidad, tipo y tiempo), resultados y conclusiones sobre capacidad aeróbica, siendo las evaluaciones discutidas y acordadas por ambos.

2.5. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica se evaluó utilizando la herramienta 'Assessment of Multiple Systematic Reviews 2' (AMSTAR-2), instrumento validado para la evaluación crítica de revisiones sistemáticas que incluyan ensayos aleatorizados y no aleatorizados [13]. AMSTAR-2 es un cuestionario que contiene 16 dominios con opciones de respuesta: "sí" (resultado es positivo), "sí parcial" (adherencia parcial al estándar), o "no" (no se cumplió el estándar)

[13]. 7 dominios son considerados críticos dados que

TABLA 1
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA (AMSTAR-2) DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Estudios	Dominios/Ítems								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gomes-Neto et al. [14]	Si	S/P	Si	S/P	Si	Si	S/P	Si	Si
Pattyn et al. [10]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	S/P	Si	Si
Xie et al. [15]	Si	S/P	Si	S/P	Si	Si	Si	Si	Si
Cornelis et al. [16]	Si	S/P	Si	S/P	No	No	S/P	Si	Si
Haykowski et al. [17]	Si	S/P	Si	No	No	Si	S/P	Si	Si

Estudios	Dominios/Ítems							Confianza
	10	11	12	13	14	15	16	
Gomes-Neto et al. [14]	No	Si	Si	Si	Si	S/P	Si	Alta
Pattyn et al. [10]	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
Xie et al. [15]	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
Cornelis et al. [16]	No	Si	No	Si	Si	S/P	Si	Moderada
Haykowski et al. [17]	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Moderada

AMSTAR-2 contiene 7 dominios críticos (ítems 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15) y 9 dominios no críticos que pueden ser calificados como "sí", "sí parcial" (S/P), "no", o "no aplica" (N/A). Shea BJ et al. (2017) establecen las preguntas de los dominios/ítems de AMSTAR-2 [13].

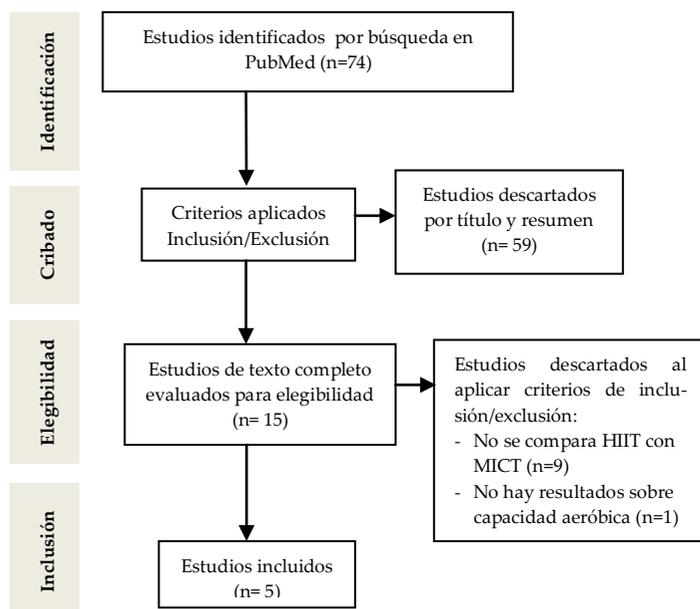


Figura 1. Diagrama de flujo según PRISMA para la selección de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

pueden afectar sustancialmente la validez de una revisión y sus conclusiones, y 9 dominios son considerados no críticos (ver tabla 1). De las debilidades en estos dominios surgen cuatro niveles de confianza: alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), moderada (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad crítica), baja (hasta una debilidad no crítica, con o sin debilidades no críticas) y críticamente baja (más de una debilidad crítica,

con o sin debilidades no críticas) [13]. Los autores realizaron la valoración de confianza de los estudios utilizando la lista de verificación en línea AMSTAR-2 [18]. Cada una de las revisiones incluidas fue evaluada por dos revisores (BBP y VDG), siendo las evaluaciones discutidas y acordadas por ambos. La tabla 1 resume la evaluación de calidad de los estudios incluidos.

3. RESULTADOS

3.1. Características de los estudios incluidos

Se descartaron 59 estudios al aplicar criterios de inclusión/exclusión al título y resumen. Del total de 15 estudios de texto completo evaluados para elegibilidad, se excluyeron 10 al aplicar criterios de inclusión/exclusión. En total se incluyeron 5 estudios identificados en la búsqueda de la base de datos [14], [17]. Todos los estudios contienen revisiones sistemáticas y meta-análisis. Todos los estudios analizaron los efectos del HIIT y MICT sobre consumo de oxígeno pico en pacientes adultos (>45 años) con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (<40%) [10], [14], [15], [16], [17]. Un estudio analizó efectos del HIIT y MICT en pacientes con IC y FEVI preservada (50-70%) [10]. La tabla 1 indica los niveles de confianza AMSTAR-2. La calidad general de los estudios incluidos fue moderada-alta. Del total de 5 estudios incluidos, tres estudios presentaron nivel de confianza alto [10], [14], [15] y 2 presentaron nivel de confianza moderado [16], [17].

3.2. Características de las intervenciones

Para el HIIT y MICT, la duración osciló entre 3-24 semanas, la frecuencia osciló entre 2-6 sesiones semanales, y los tipos de ejercicio físico más utilizados fueron caminar/correr y ciclismo. Para el HIIT, el rango de intensidades más utilizadas en los intervalos osciló entre 90-95% FC_{máx}, 85-95% FC_{pico}, 75-80% FC_{res}, 70-120% PMP, 70-80% VO_{2pico} y 80-120% WR_m. El rango de intensidades de los períodos de descanso entre intervalos del HIIT se detalló en los 5 estudios. La recuperación entre intervalos se realizó activamente a una intensidad moderada (60-70% FC_{máx}, 40-70% FC_{pico}, 40-50% FC_{res}, 20-40% PMP, 40% VO_{2pico}, 30% WR_m) o pasivamente sin ejercicio físico. Para el MICT, el rango de intensidades más utilizadas osciló entre 75% FC_{máx}, 60-75% FC_{pico}, 45-70% FC_{res}, 50-60% PMP, 40-70% VO_{2pico} y 50-75% WR_m. El tiempo de las sesiones del HIIT osciló entre 2-40 intervalos de 0.5-4 minutos con 2-40 períodos de recuperación de 0.5-5 minutos. El tiempo de las sesiones del MICT osciló entre 15-72 minutos. Un estudio no especificó el tipo de ejercicio físico de las intervenciones para ambos entrenamientos [16].

3.3. Efectos del HIIT y MICT sobre capacidad aeróbica

El HIIT se asoció a mejoras significativas en comparación al MICT sobre la capacidad aeróbica (+0.73-2.14 mL/kg/min VO_{2pico}) de pacientes adultos con IC y FEVI reducida [10], [14], [15], [16], [17]. Un estudio de alta calidad no encontró mejoras significativas del HIIT en comparación al MICT sobre la capacidad aeróbica (+0.37

mL/kg/min VO_{2pico}) de pacientes adultos con IC y FEVI preservada [10].

Un estudio de alta calidad reportó resultados sobre los efectos de diferentes protocolos del HIIT [10]. Se observó que programas de intervención de HIIT < 12 semanas no obtuvieron mejoras significativas ($p=0.73$) sobre VO_{2pico} que entrenamientos con una duración > 12 semanas [10]. Se observó que intensidades muy altas (>90% FC_{pico}; >85% FC_{res}; >80% VO_{2pico}) del HIIT obtuvieron una mayor mejoría ($p=0.004$ vs $p=0.06$) sobre VO_{2pico} en comparación a intensidades altas (<89% FC_{pico}; <84% FC_{res}; <79% VO_{2pico}), aunque sin diferencias significativas ($p=0.55$) entre subgrupos [10]. Además, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.71$ y $p=0.11$) sobre VO_{2pico} según tiempos del intervalo (<1 min; 1-3min; >4 min) y según tipo de ejercicio (caminar/correr vs ciclismo) en el HIIT [10].

4. DISCUSIÓN

Esta revisión comparó los efectos del HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica de pacientes con IC. El HIIT reportó mayores mejorías en comparación al MICT el VO_{2pico} de pacientes adultos con IC y FEVI reducida [10], [14], [15], [16], [17]. El rango medio de mejoras osciló entre 0.73-2.14 mL/kg/min del VO_{2pico}. La magnitud de esta diferencia entre entrenamientos resulta clínicamente relevante ya que por cada 1 mL/kg/min de incremento del VO_{2pico} se reduce aproximadamente un 15% del riesgo de mortalidad por toda causa y mortalidad cardiovascular [19]. Los mecanismos potenciales para mayores mejorías incluyen un aumento en el coactivador 1-alfa del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma (PGC-1 α), mejorando la función mitocondrial y aumentando la tasa máxima de re-captación de Ca²⁺ en el retículo sarcoplásmico [4].

Sin embargo, en las intervenciones de los estudios incluidos se establecen diferentes protocolos del HIIT. Continúa siendo difícil establecer un consenso del HIIT, lo que también dificulta comparar con otros PEF [20], [21]. Un estudio de alta calidad encontró que los efectos del HIIT son diferentes al analizar según distintas intensidades del intervalo [10]. La prescripción del HIIT puede tener muchas variantes que modifiquen los efectos sobre capacidad aeróbica en estos pacientes: intensidad del intervalo, intensidad del período de recuperación, duración de los intervalos o tipo de ejercicio físico, entre otros. Además, es imprescindible la supervisión y prescripción del HIIT de forma individual según las características clínicas y personales de cada persona [22], ya que no todos los pacientes con IC toleran entrenar a intensidades altas [23].

4.1. Principales limitaciones

Encontramos como limitantes la búsqueda de estudios publicados en dos idiomas en una sola base de datos y el número reducido de estudios que cumplieron los criterios de inclusión. En cuanto a la información que presentan las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidos, se encuentra una gran variedad en los parámetros de los protocolos de los entrenamientos y heterogeneidad alta en los resultados, por lo que las conclusiones que se pue-

dan sacar a partir de este tipo de investigaciones en estos apartados deben ser tenidas con cautela.

5. CONCLUSIONES

Fuerte evidencia confirma que el HIIT resultó más beneficioso en comparación al MICT sobre la capacidad aeróbica de pacientes adultos con IC y FEVI reducida. Son necesarios más estudios que analicen los efectos de diferentes protocolos del HIIT que permitan llegar a un consenso, evaluando la seguridad, progresión y sostenibilidad de este PEF en la RC para personas con IC. Además, son necesarios más estudios que comparen efectos del HIIT y MICT sobre capacidad aeróbica en pacientes con IC y FEVI preservada.

REFERENCIAS

- [1] B. Ziaeeian and G. C. Fonarow, "Epidemiology and aetiology of heart failure," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 13, no. 6, pp. 368-78, Jun. 2016.
- [2] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200m, 2016.
- [3] C. Ugo *et al.*, "Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabililat," *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 16, pp. 1967-74, Aug. 2010.
- [4] U. Wisløff *et al.*, "Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients," *Circulation*, vol. 115, no. 24, pp. 3086-3094, Jun. 2007.
- [5] P. Roditis *et al.*, "The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure," *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, vol. 14, no. 2, pp. 304-11, Apr. 2007.
- [6] M. J. Haykowsky, Y. Liang, D. Pechter, L. W. Jones, F. A. McAlister, and A. M. Clark, "A Meta-Analysis of the Effect of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 24, pp. 2329-2336, Jun. 2007.
- [7] T. Moholdt, E. Madssen, Ø. Rognmo, and I. L. Aamot, "The higher the better? Interval training intensity in coronary heart disease," *J. Sci. Med. Sport*, vol. 17, no. 5, pp. 506-510, Sep. 2014.
- [8] A. Mezzani *et al.*, "Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabililat," *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 20, no. 3, pp. 442-467, Jun. 2013.
- [9] Ø. Rognmo, E. Hetland, J. Helgerud, J. Hoff, and S. A. Slørdahl, "High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease," *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, vol. 11, no. 3, pp. 216-22, Jun. 2004.
- [10] N. Pattyn, R. Beulque, and V. Cornelissen, "Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes," *Sport. Med.*, vol. 48, no. 5, pp. 1189-1205, May 2018.
- [11] I. Ballesta García, J. Á. Rubio Arias, D. J. Ramos Campo, I. Martínez González-Moro, and M. Carrasco Poyatos, "High-intensity Interval Training Dosage for Heart Failure and Coronary Artery Disease Cardiac Rehabilitation. A Systematic Review and Meta-analysis," *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, vol. 72, no. 3, pp. 233-243, Mar. 2019.
- [12] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, and T. P. Group, "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement," *PLoS Med.*, vol. 6, no. 7, p. e1000097, Jul. 2009.
- [13] B. J. Shea *et al.*, "AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions , or both," *BMJ*, pp. 1-9, 2017.
- [14] M. Gomes Neto, A. R. Durães, L. S. R. Conceição, M. B. Saquetto, Ø. Ellingsen, and V. O. Carvalho, "High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis," *Int. J. Cardiol.*, vol. 261, pp. 134-141, Jun. 2018.
- [15] B. Xie, X. Yan, X. Cai, and J. Li, "Effects of High-Intensity Interval Training on Aerobic Capacity in Cardiac Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis," *Biomed Res. Int.*, vol. 2017, pp. 1-16, 2017.
- [16] J. Cornelis, P. Beckers, J. Taeymans, C. Vrints, and D. Vissers, "Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis," *Int. J. Cardiol.*, vol. 221, pp. 867-76, Oct. 2016.
- [17] M. J. Haykowsky, M. P. Timmons, C. Kruger, M. McNeely, D. A. Taylor, and A. M. Clark, "Meta-Analysis of Aerobic Interval Training on Exercise Capacity and Systolic Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fractions," *Am. J. Cardiol.*, vol. 111, no. 10, pp. 1466-1469, May 2013.
- [18] B. Shea *et al.*, "AMSTAR Checklist," *BMJ*, 2017. .
- [19] N. Pattyn, E. Coeckelberghs, R. Buys, V. A. V. A. Cornelissen, and L. Vanhees, "Aerobic Interval Training vs. Moderate Continuous Training in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Sport. Med.*, vol. 44, no. 5, pp. 687-700, May 2014.
- [20] A. K. Cornish, S. Broadbent, and B. S. Cheema, "Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 111, no. 4, pp. 579-589, Apr. 2011.
- [21] P. A. B. Ribeiro, M. Boidin, M. Juneau, A. Nigam, and M. Gayda, "High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives," *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 60, no. 1, pp. 50-57, Jan. 2017.
- [22] V. M. Conraads, E. M. Van Craenenbroeck, C. De Maeyer, A. M. Van Berendoncks, P. J. Beckers, and C. J. Vrints, "Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure: role of exercise training," *Heart Fail. Rev.*, vol. 18, no. 1, pp. 65-77, Jan. 2013.
- [23] R. Arena, J. Myers, D. E. Forman, C. J. Lavie, and M. Guazzi, "Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure?," *Heart Fail. Rev.*, vol. 18, no. 1, pp. 95-105, Jan. 2013.



Bruno Bizzozero Peroni recibió en el año 2016 el título de Licenciado en Educación Física por la Universidad de la República de Uruguay y ha cursado el Máster en Actividad Física y Salud en la Universidad de Cádiz durante 2017 y 2018. A partir de 2016 comenzó la actividad investigadora participando como docente del Departamento de Educación Física y Prácticas Corporales del Instituto Superior de Educación Física de la Universidad de la República en Uruguay, Su interés investigador se centra en la actividad física relacionada con la salud en poblaciones específicas.

Aplicaciones de IA en Medicina

Juan Alberto Gallardo Gómez

Resumen—La inteligencia artificial tiene aplicaciones en muchos campos, incluida la medicina, ya sea para ayudar en la toma de decisiones en llamadas de emergencia, monitorizar pacientes intubados o estimar una enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, aunque pueda resultar de gran ayuda, no desplaza por completo el trabajo realizado por personas.

Palabras Claves— Inteligencia Artificial, Medicina, Salud, Mejora, Eficiencia, Tecnología.

1. INTRODUCCIÓN

Podemos entender la inteligencia artificial en lo referente a computación como el estudio del diseño de agentes inteligentes [1]. Un agente inteligente es un sistema que se comporta de forma apropiada para sus circunstancias y su objetivo, es flexible a que cambie su entorno y su objetivo, aprende de la experiencia y elige convenientemente dadas las limitaciones de computación (tiempo, recursos, etc.). Un ejemplo de estos agentes, que va a aparecer en el punto 2, es el caso de las redes neuronales artificiales, que inspiran su funcionamiento en el comportamiento biológico de las neuronas [2].

El concepto de IA ha ido creciendo en popularidad a lo largo de los años con el avance de las tecnologías, y se ha aplicado a cualquier campo imaginable con fines variados, ya sea, por ejemplo, en temas de investigación o mejorar una tarea ya existente. Este último caso afecta en gran medida al área de la medicina.

Algunas empresas están optando recientemente por dar herramientas de soporte o alternativas a labores del día a día en diferentes sectores sanitarios, incrementando la efectividad, reduciendo riesgos y ahorrando tiempo y trabajo.

2. IA EN MEDICINA

2.1. Corti

Se trata de un asistente de voz utilizado en la atención de llamadas de emergencia sanitaria, como una herramienta de soporte para quien esté respondiendo a la llamada. A partir de la voz de la persona que llama y de sonidos de fondo, es capaz de identificar posibles anomalías y situaciones de interés en tiempo real [3].

Para ello utiliza un histórico de datos y un modelo de redes neuronales que dan respuestas a lo largo de la conversación con el fin de que sea de utilidad para dar un diagnóstico rápido y fiable, que al fin y al cabo es el objetivo de este servicio, atender una emergencia lo antes posible. Corti puede reducir en un 50% el número de paros cardíacos no detectados fuera de hospital [3].

Además cuenta con herramientas para organización de equipos de trabajo y de análisis de llamadas anteriores para la mejora del servicio de asistencia.

2.2. ART Medical

Siguiendo con productos de soporte, también tenemos el caso de ART Medical, una consola que analiza reflujos y secreciones procedentes de las sondas en pacientes hospitalizados (ver Figura 1) [4]. Especialmente en la unidad de cuidados intensivos, pacientes intubados que ingresan por cualquier causa pueden acabar contrayendo neumonía por aspiración o neumonía asociada a ventilación mecánica a través de la intubación. Esto puede complicar y alargar la estancia de las personas, por ello el análisis automático mediante inteligencia artificial de flujos gástricos, secreciones y orina hace que se pueda identificar algún riesgo al instante y ser notificado al personal sanitario.



Fig. 1. smART Console.

Todo ello hace que la estancia de los pacientes sea más corta por norma general, ya que hay menor riesgo de infección y reduce la labor de monitorizar manualmente a los mismos, tarea que consume tiempo. A su vez, en el análisis también se calculan las necesidades nutricionales del paciente.

2.3. CheXNet

En lo referente a esta herramienta de radiología, es capaz de sacar una imagen a partir de una radiografía donde se puedan ver las zonas con más indicios de neumonía, junto con la probabilidad de padecerla (ver Figura 2) [5]. Para ello utiliza una red neuronal convolucional probada en ChestX-ray14, el conjunto de datos público más grande de radiografías de pecho, con aproximadamente 100,000 radiografías frontales y 14 tipos de enfermedades.

Se ha comparado la eficiencia de la herramienta con la de profesionales de la radiología, y el resultado ha sido

favorable para CheXNet, superando la media del grupo de profesionales elegido, compuesto por 4 miembros.

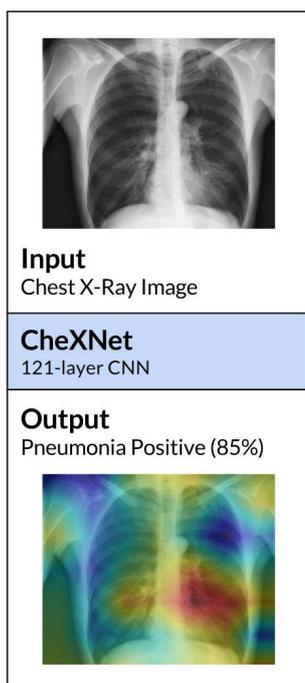


Fig. 2. Entrada y salida de CheXNet

2.4. Pshyc-E

A través del lenguaje, esta herramienta es capaz de dar diferentes medidas de diagnóstico psiquiátrico y neurológico que pueden ser de gran ayuda a profesionales para determinar una enfermedad o posible enfermedad [6].

Una consulta de profesional a paciente suele durar entre 30 y 90 minutos, con el consecuente análisis por parte del profesional para evaluar la situación. A Pshyc-E le hacen falta tan solo unos minutos de conversación para identificar patrones y aspectos del habla que pueden determinar si esa persona va a manifestar alguna enfermedad mental en el futuro.

Por ejemplo, una medida se basa en la coherencia a lo largo de la conversación, hay una diferencia entre pacientes con más similitud de palabras y frases y pacientes que tienen menos, siendo estos últimos quienes acababan con psicosis. También crea representaciones gráficas (por ejemplo, la de la Figura 3) de las frases de una persona, mostrando una vez más claras diferencias entre pacientes.

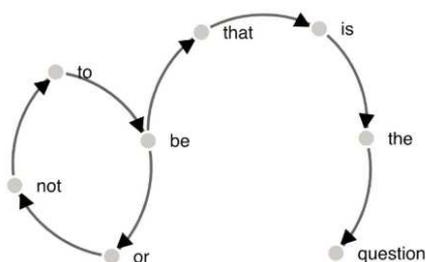


Fig. 3. Representación de "To be or not to be", de Hamlet.

3. CONCLUSIONES

En general, la mayoría de las herramientas de IA aplicadas al ámbito médico representan medios de predicción (de la eficacia de un tratamiento, del avance de una enfermedad) y clasificación (de emergencias, de pacientes con posible desarrollo de enfermedades). Estas tecnologías se alimentan de una gran cantidad de datos generada a lo largo de muchos años de estudio y tratamiento de casos médicos resueltos por la comunidad científica.

Es por ello que, aunque herramientas como CheXNet puedan estar a la altura de un profesional a la hora de identificar una pulmonía, el factor humano sigue siendo imprescindible para atender ese servicio. Una llamada de emergencia tiene que ser respondida por una persona especializada, aunque se ayude de sugerencias de un asistente como Corti. Por otra parte, la consola de ART Medical identifica y alerta de una posible enfermedad, siendo el personal sanitario el que tiene que actuar al respecto.

Es cierto que la incorporación de la AI a la medicina supone un aumento considerable de eficiencia en diagnósticos y tratamientos, reducción de tiempos de reacción y ahorro de recursos, entre otros aspectos, pero las decisiones importantes y el trato con al paciente sigue estando de mano de personas, no de máquinas (a día de hoy, al menos).

AGRADECIMIENTOS

A María y Julia Gallardo Gómez, mis hermanas, por su ayuda.

REFERENCIAS

- [1] Poole, David *Computational Intelligence: A Logical Approach* Nueva York: Oxford University Press. p. 1.
- [2] van Gerven M and Bohte S (2017) Editorial: *Artificial Neural Networks as Models of Neural Information Processing*.
- [3] Web de Corti <https://corti.ai/technology> (Enlace web)
- [4] Web de ART Medical <https://artmedical.com/> (Enlace web)
- [5] Pag. del proyecto dentro del grupo responsable de CheXNet en github <https://stanfordmlgroup.github.io/projects/chexnet/> (Enlace web)
- [6] Pag. de Psych-E dentro del grupo de investigación responsable https://researcher.watson.ibm.com/researcher/view_group.php?id=7289 (Enlace web)



Juan Alberto Gallardo Gómez, estudiante de 2º curso de Ingeniería Informática en Sistemas de Información, en la Universidad Pablo de Olavide.

Qué sabemos del Zika

Patricia López González y Paula Martínez López

Resumen— El virus del Zika afecta a más de un millón de personas en todo el mundo. Es transmitido por la picadura de un mosquito infectado del género *Aedes*, aunque también existen otras vías de contagio, como la maternofetal, por la que se producen efectos neurológicos graves en el feto. En la actualidad no existen vacunas para prevenir la infección ni tampoco tratamientos específicos.

Palabras Claves— *Aedes*, Autofagia, Brote, Flavivirus, Microcefalea.

1. INTRODUCCIÓN

EL virus del Zika es un virus transportado por un mosquito del género *Aedes*. Cuando este mosquito pica, deposita las partículas virales en la epidermis y dermis del individuo. Más de un millón de personas son afectadas al año por este virus en todo el mundo. El virus Zika tiene un periodo de incubación de 3-14 días y sus síntomas en personas adultas tienen una duración de entre 2 y 7 días, sin ser éstos realmente peligrosos. Los principales síntomas son fiebre, dolor de cabeza, dolor articular y muscular, aunque también puede provocar conjuntivitis y exantema en las personas infectadas.

Las vías de contagio son, además de a través de un vector, por transfusiones de sangre, relaciones sexuales y por el líquido amniótico, pudiendo infectar las mujeres embarazadas a sus fetos. Sin embargo, a diferencia de en adultos, el virus puede causar graves problemas a los fetos infectados, provocándoles problemas neurológicos bastante graves. Esto ha generado que numerosos grupos de investigación traten de erradicarlo y combatirlo. Sin embargo, a día de hoy, no hay vacunas, ni tratamientos específicos, ni diagnósticos rápidos.

2. CICLO DE VIDA DEL VIRUS

2.1. Descripción

El virus del Zika (*ZIKV*) es un virus de ARN monocatenario, no segmentado, de polaridad positiva del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*, grupo IV, que presenta dos regiones no codificantes que flanquean regiones conocidas como el 5' NCR y el 3' NCR. Este virus, contiene 10.796 nucleótidos que codifican para 3.419 aminoácidos y se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* [1].

2.2. Estructura y autofagia

El *ZIKV* presenta una nucleocápside de aproximadamente 15-20 nm de diámetro, rodeada de una bicapa lipídica derivada de la membrana del huésped -ya que entra

por autofagia- [2]. El virión en su totalidad mide aproximadamente 40 nm de diámetro presentando proyecciones de superficie que miden entre 5 y 10 nm. Profundizando en su estructura, el genoma está en el interior de la cápside, que está formada por una única subunidad polipeptídica, la proteína C. (Fig. 1.) Por otro lado, en cuanto a la envoltura de la partícula viral inmadura, encontramos la proteína precursora prM, que por proteólisis se transforma en la proteína M del virión maduro. Además, en la envoltura del virión maduro también encontramos la glicoproteína E, formando dímeros, que se colocan paralelamente a la membrana lipídica adoptando un tipo de simetría icosaédrica. (Fig. 1.)

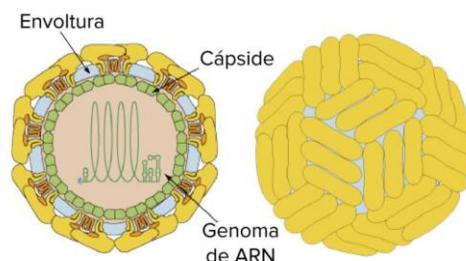


Fig. 1. Estructura del virus

La autofagia es un proceso necesario para la homeostasis celular, el objetivo principal de esta es la supervivencia celular y por ende evitar la apoptosis. Cuando la autofagia no logra soportar o reparar el daño, la célula entra en el proceso de muerte programada o apoptosis, lo cual es aprovechado por el virus del Zika para su replicación. El autofagosoma que se forma durante la autofagia incrementa los niveles de RNA. El virus del Zika utiliza parte de sus proteínas para inhibir la fusión del del autofagosoma con el lisosoma evitando así su destrucción. Durante el proceso de la autofagia, el metabolismo de proteínas se aumenta y los depósitos de lípidos se degradan y envuelven al autofagosoma. Estos lípidos son utilizados por el virus en forma de ácidos grasos para la replicación viral. La célula que ha entrado en un proceso de autofagia como parte de una respuesta antiviral de la célula no puede eliminar al virus. Por esto, decimos que este proceso beneficia al virus del Zika, que utiliza la autofagia para

favorecer su replicación viral. [3]

2.3. Expresión del genoma y organización

El virus del Zika tiene un único marco abierto de lectura, flanqueado por regiones 3' y 5' no codificantes. Es el siguiente: 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS5-3' (Fig. 2).

El extremo 5' del genoma, presenta una estructura de tipo "cap", cuya función es la de favorecer la traducción. Por otro lado, el extremo 3' no está poliadenilado, pero forma una estructura en bucle con propiedades regulatorias de la producción de ARNs. El genoma del virus, se traduce en una única poliproteína (Fig. 2.) que posteriormente se escinde por acción de proteasas lo que acaba en la producción de siete proteínas no estructurales y tres estructurales, que serían C, prM y E. Las no estructurales participan en distintos procesos como la replicación, ensamblaje de viriones, etc. Profundizando un poco más, la proteína NS5, presenta actividad de ARN polimerasa por lo que es la principal responsable de la replicación genómica del virus [4]. Otra función a destacar sería la de la proteína E, la cual es la que interviene principalmente en la fusión y unión con la membrana de la célula huésped. Por otro lado, se vio que NS1, NS3 y NS5 son proteínas altamente conservadas [5] y de gran tamaño a diferencia de NS2A, NS2B, NS4A y NS4B, que son de pequeño tamaño e hidrofóbicas.

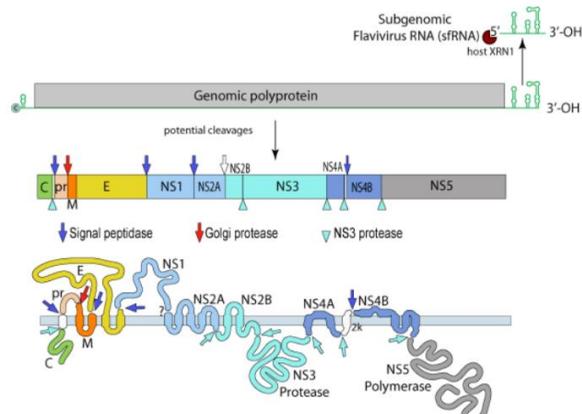


Fig. 2. Genoma del virus

3. TRANSMISIÓN

3.1. Formas de contagio

Un mosquito del género *Aedes* se infecta cuando se alimenta de la sangre de una persona infectada por el virus del Zika, dicho mosquito propaga el virus, pica a una persona y la infecta con el Zika. Otros mosquitos no infectados pican a una persona infectada, estos se infectan y de nuevo propagan el virus. Así, a través de la picadura de mosquito, la mayoría de personas se contagia con el Zika. En cambio, no es la única vía, el Zika puede ser transmitido vía sexual, mediante una transfusión de sangre o a través de la exposición en laboratorios y centros

de atención médica. Por último, merece especial atención cómo una mujer embarazada puede transmitir el virus a su feto a través del líquido amniótico, ya que en este se pueden provocar microcefalias y otras anomalías altamente graves.

3.2. Microcefalias en fetos

El virus Zika se ha convertido en una amenaza para la salud mundial debido a su relación con la microcefalia en fetos. No se sabe con plena certeza cuáles son las células diana directas del virus Zika en células en el feto humano en desarrollo. Un grupo de investigación [7] demuestra que la cepa MR766 (analizada en células de mono y mosquito) infecta a células neuronales progenitoras humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (NPC). Las NPC infectadas liberan partículas víricas con capacidad de infectar y como consecuencia de la infección aumenta la muerte celular y se desregula la progresión del ciclo celular, disminuyendo el crecimiento de las células neuronales progenitoras humanas. Al analizar la expresión de genes de estas últimas células infectadas se observa desregulación transcripcional, principalmente en las vías relacionadas con el ciclo celular. Con estos resultados, se identifican estas células como dianas directas del virus. Se sospecha que el virus del Zika atraviesa la placenta y se desarrolla en el líquido amniótico, donde crece el feto, afectando a su formación cerebral una vez que infecta las células NPC. La microcefalia se caracteriza por un perímetro cefálico menor de lo normal, reduciéndose la masa encefálica e impidiendo por tanto el desarrollo del sistema nervioso [7]. Estas alteraciones cerebrales que conducen a la microcefalia se generan durante el primer y segundo trimestre del embarazo, por la transmisión placentaria del virus de la madre al feto. El enanismo o baja estatura, la distorsión facial, retraso mental, hiperactividad o convulsiones son algunas de las complicaciones de la microcefalia [1].

3.2. Prevenciones

No se han desarrollado vacunas específicas contra el virus. Una de las formas de prevenir la infección del virus es evitar la picadura del mosquito, es decir, de su vector de transmisión, para lo que se recomienda el uso de repelente de insectos que contengan DEET (N, N-dietil-metotoluamida), picaridin y IR335 (etil-butyl-acetilaminopropionato). Por otro lado, como el Zika se puede transmitir vía sexual, se recomienda el uso de anticonceptivos durante relaciones sexuales para evitar contraer el Zika por esta vía [1].

3.3. Tratamientos

No se han desarrollado medicamentos ni tratamientos específicos contra el virus del Zika. El tratamiento aplicado es sintomático, recomendándose tomar líquidos para prevenir la deshidratación, descansar, tomar medicamentos como paracetamol para reducir la fiebre y el dolor y no tomar aspirina ni otro medicamento no antiinflamatorio ni esteroideo (AINE) para evitar el riesgo de hemorragia que estos suponen [1].

4. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

4.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y BROTES

El virus del Zika fue identificado por primera vez en 1947 en macacos en Uganda y no fue hasta 1952 cuando se identifica en humanos, en Uganda y la República Unida de Tanzania. Posteriormente se identifican brotes de enfermedad por el virus en los continentes de África, América, Asia y el Pacífico, como se puede observar en la Tabla 1, en el que se muestra un recorrido de los brotes de la enfermedad en diferentes lugares hasta el brote de marzo de 2015 en Brasil, mismo año en el que se describe la asociación del virus al síndrome Guillain-Barré (julio) y a la microcefalia (octubre).

TABLA 1

1	• 1947: Se identifica el virus en macacos (Uganda)
2	• 1952: Se identifica en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania
3	• Se registran brotes de enfermedad por este virus en África, Las Américas, Asia y el Pacífico
4	• 1960-1980: Infecciones humanas en África y Asia (enfermedad leve)
5	• 2007: Primer brote registrado en la Isla de Yap
6	• 2013: Gran brote en la Polinesia Francesa y otros territorios del Pacífico
7	• 2015: Gran brote de enfermedad en Brasil

Hasta la fecha, 86 países han notificado casos de infección por el virus Zika [8].

5. CONCLUSIONES

A pesar de los estudios realizados y de todo lo que se conoce sobre este virus, hoy en día no existen tratamientos específicos ni vacunas. Aunque este virus no provoca efectos graves en adultos, la preocupación ante él es el contagio de fetos, ya que les provoca problemas neurológicos graves como la microcefalia. A modo informativo, es necesario tener presentes las formas de contagio para así poder prevenirlas y evitar los posibles brotes, ya que como sabemos hay una carencia de tratamientos. A modo de propuesta, podríamos decir que una de las líneas de investigación que consideramos de interés para prevenir el contagio, podría ser el bloqueo del receptor de la célula de la epidermis que la glicoproteína E del virus reconoce para entrar y por tanto infectar la célula o intentar bloquear la autofagia de forma puntual para así evitar su replicación.

REFERENCIAS

- [1] Carcedo, M.L. (7 de Septiembre de 2016). Asociación de Microbiología y Salud. Obtenido de <http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/virus-de-zika/>
- [2] García, P. (10 de Febrero de 2016). BioGeologíaPG.
- [3] Yoshimoto, K, Ohsumi Y (2018) Unveiling the Molecular Mechanisms of Plant Autophagy-From Autophagosomes to Vacuoles in Plants. DOI: 10.1093/PCP/PCY112, Plant Cell Physiol.
- [4] Wang B, Thurmond S, Hai R, Song J. Structure and function of

Zika virus NS5 protein: perspectives for drug design. Cell Mol Life Sci. 2018 May. PMID: 29423529.

- [5] Wang B, Tan XF, Thurmond S, Zhang ZM, Lin A, Hai R, Song J. The structure of Zika virus NS5 reveals a conserved domain conformation. Nat Commun. 2017 Mar 27. PMID: 28345600.
- [6] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/transmission-methods.html>
- [7] Miguel Lugones Botell, Marieta Ramírez Bermúdez. Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Policlínico Universitario "26 de Julio", Playa. La Habana, Cuba.
- [8] Zika- Actualización Epidemiológica. 14 de abril de 2016. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-apr-14-cha-actualizacion-epi-virus-zika.pdf>

Revisión jurisprudencial de los delitos contra el medio ambiente desde la Criminología Verde y la Química Forense

Ana Laura Peralta Novella

Resumen—El presente artículo contiene una revisión de cinco sentencias penales sobre delitos contra los recursos naturales y el medio ambiente por causa de la emisión de contaminantes químicos. Es por ello que se busca destacar los aspectos criminológicos y químicos de dichas sentencias.

Palabras Claves—Criminología verde, Química Forense, delitos contra los recursos naturales y el medio ambiente

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace ya unos años existe un esfuerzo común en prácticamente todas las sociedades modernas de concienciar a las poblaciones sobre el cuidado y la protección del medioambiente. Por ello cada vez son más los estudios que se realizan desde las diferentes ciencias para comprender el fenómeno de la contaminación y ayudar a minimizarlo en la medida de lo posible.

Las Ciencias Jurídicas no son una excepción, y esto se ha visto reflejado en nuestro Código Penal que ha ido incluyendo paulatinamente delitos que afectan al medio ambiente como bien jurídico colectivo.

Es por ello que, en el campo de la Criminología se ha gestado una rama relativamente joven, que se centra en estudiar este tipo de delitos. Estamos hablando de la Criminología Verde o Green Criminology. Definida por Nuria Querol como “el análisis de los daños ambientales desde una perspectiva criminológica, o la aplicación del pensamiento criminológico a cuestiones ambientales” ; además, la autora añade que “Como en cualquier otra especialidad de la criminología, la Green Criminology analiza los delitos (qué delitos o daños se infligen al medio ambiente y cómo), los infractores (quiénes cometen delitos contra el medio ambiente y por qué) y las víctimas (quiénes sufren las consecuencias de los daños ambientales y en qué medida).” [1]

En el presente artículo se pretende hacer una revisión de cinco sentencias diferentes donde se ha hecho uso de los conocimientos de la Química Forense para determinar la culpabilidad de las personas acusadas por algún delito contra los recursos naturales y el medioambiente, uniendo así el campo de la Criminología Verde con la Química Forense.

2. CUESTIONES JURÍDICAS

Las cinco sentencias que vamos a analizar versan sobre la comisión del delito contenido en el artículo 325.1 del Código Penal.

En segundo lugar, debemos mencionar que las sentencias utilizan distintas redacciones del art. 325.1 del Código penal. Pero, aunque estas redacciones sean distintas entre sí, siempre se ha mantenido la necesidad de cometer una acción (emisiones, vertidos, radiaciones...) que afecte o pueda afectar a los “sistemas naturales” (versiones anteriores) o a “la calidad del aire, del suelo o de las aguas, animales o plantas” (redacción actual). También se exige que se vulnere una norma extrapenal relacionada con la materia medioambiental y que se genere un peligro para los sistemas mencionados. [2]

3. ANÁLISIS DE LA JURISPRUDENCIA

En este apartado se irán comentando las distintas sentencias seleccionadas, resaltando los aspectos químicos y criminológicos que las hacen relevantes.

3.1 SAP de Barcelona sentencia núm. 129/2016 de 19 de febrero

La primera sentencia por analizar tiene por acusados al Director Gerente y al Director Técnico y de Producción de dos empresas distintas, que se dedicaban a fabricar y producir artículos metálicos. Ambos acusados carecían de antecedentes penales y tenían el deber de controlar la eliminación de los residuos industriales generados durante el desarrollo de su actividad, que eran, tal y como dice la sentencia, “altamente tóxicos y contaminantes”. [3]

Esas sustancias son el percloroetileno o tetracloroetileno y el tricloroetileno. Ambas sustancias eran vertidas por las

empresas directamente a un río que se encontraba ubicada junto a ellas o al subsuelo a través de pozos de captación que interactuaban con los acuíferos del río. [3]

Tras estas acciones se constatan como hechos probados la contaminación de las aguas del río y de su ecosistema natural, resaltando que, tras los vertidos, se dieron varios episodios de mortandad de peces en el río. Además, se declara la contaminación del acuífero superficial y de los pozos de captación de agua potable de un municipio cercano, lo que ponía en riesgo la salud de los habitantes. [3]

Un contaminante químico es un "elemento o compuesto químico cuyo estado y características fisicoquímicas le permiten entrar en contacto con los individuos, de forma que pueden originar un efecto adverso para su salud. Sus vías principales de penetración son la inhalatoria, la dérmica y la digestiva." [4]. Por lo tanto, podemos determinar que tanto el percloroetileno y el tricloroetileno cumplen los requisitos para ser considerados como tales.

Además, la sentencia señala que son hidrocarburos clorados "bioacumulables, liposolubles y absorbibles por vía inhalatoria, dérmica y digestivo [...], depresores del sistema nervioso central con efectos carcinógenos y teratógenos. [...] son sustancias de degradación lenta, por lo que la contaminación puede ser persistente y permanecer en el Medio Ambiente durante años". [3]

Sin embargo, la información aportada por la sentencia recopilada en el párrafo anterior discrepa en cierta medida con la que aporta el Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes de España, pues este señala que no hay datos concluyentes sobre la capacidad de carcinogénesis de estos contaminantes. Además de apuntar que ambos se evaporan fácilmente y el tricloroetileno no tiende a acumularse en plantas o animales. Aún y así, sí se pone de manifiesto su elevada toxicidad para organismos acuáticos. [5], [6]

Teniendo en cuenta que ambas empresas vulneraban la normativa extrapenal al darle un tratamiento distinto al exigido en la normativa a sus residuos industriales, vertiendo sustancias altamente tóxicas que afectan a la calidad del agua del río y de su ecosistema, generando un peligro para este y para los seres humanos; se puede determinar que se cumplían los requisitos establecidos en el delito contra los recursos naturales y el medio ambiente.

La última cuestión por destacar de esta sentencia es que la pena fue atenuada por dilaciones indebidas, lo que implica que la tramitación duró demasiado tiempo de forma injustificada y sin que sea reprochable a los acusados, aunque se señala que la investigación fue compleja. Aún y así, el Tribunal condena a ambos acusados con una pena bastante superior a la mínima establecida. [3]

3.2 SAP de Castellón (sección 1ª) sentencia núm. 67/2016 de 2 de marzo

En esta segunda sentencia, encontramos que el acusado, con antecedentes penales por conducción bajo los efectos del alcohol, poseía una planta de tratamiento y depósito de residuos animal, en la cual se estaban almacenando materia orgánica de origen animal, purines y gallinaza además de un acopio de estiércol de grandes dimensiones. [7]

Se comprueba la formación de lixiviados a causa del estiércol sin la existencia de mecanismos que minimicen los efectos sobre las aguas superficiales y subterráneas. También queda probado que las aguas usadas en la planta de secado se vertían en un barranco adyacente a la parcela alterando la vegetación natural. Y, por último, se prueba que la acumulación de estiércol estaba alterando la fauna local y la presencia de iones de metales pesados, además de generar malos olores capaces de afectar a la calidad del agua, el suelo y la atmósfera. [7]

En este caso se deja clara la participación de los agentes del Seprona y de un eco toxicólogo forense. Este último es quien señala que los lixiviados contienen nitrógeno, fósforo e incluso azufre que contaminan al acuífero; y que su carácter ácido facilita la disolución de metales tóxicos, dándoles movilidad creando un grave riesgo para el medio ambiente. [7]

El tribunal considera que los hechos cumplen los requisitos del delito contenido en el artículo 325 del código penal, pero, en este caso considera que son de escasa gravedad, por no haberse producido ningún resultado lesivo, sino mero peligro, de manera que la pena que se impone es la mínima prevista.

3.3 SAP de Castellón (sección 1ª) sentencia núm. 67/2016 de 14 de febrero

Los hechos que constan en esta sentencia son las acusaciones sobre el consejero delegado de una empresa, sin antecedentes penales, por las emisiones a la atmósfera de compuestos contaminantes como óxidos de nitrógeno, dióxido de carbono, dióxido de azufre y elementos metálicos presentes en partículas sólidas de los metales pesados (Cobre, arsénico, mercurio, cadmio, zinc, flúor) que han acidificado el suelo y han traspasado metales a la cadena trófica. Afectando al sistema natural y a la salud de las personas que pudieran estar en contacto directo con los gases emanados o las que pudieran consumir los productos contaminados. [8]

Se trata de una empresa que producía esmaltes y fritas, y generaba gases y partículas contaminantes. El acusado en este caso es el Consejero Delegado de la empresa, quien no poseía antecedentes. [8]

Dado que la pericia de CIEMAT (Centro de Investigaciones

Energéticas Medioambientales y Tecnológicas) determinó que la emisión de partículas era superior a lo legalmente permitido, el tribunal consideró que se cumplían todos los requisitos para dictar una sentencia condenatoria. La pena impuesta fue atenuada también en este caso por dilaciones indebidas, por lo que la pena resultante se acerca bastante a la mínima prevista. [8]

3.4 SAP de Madrid (sección 2ª) sentencia núm. 903/2015 de 6 de noviembre

El acusado, sin antecedentes, realizaba actividades de tratamiento y recubrimiento de metales, usando instalaciones obsoletas, y maquinaria, equipos, sistema de evacuación de residuos y sistema de depuración de aguas deficientes. [9]

Los informes periciales realizados por al menos 4 técnicos y peritos demostraban que la actividad realizado por el acusado contaminaba el suelo que tenía una "concentración de metales en más de diez veces el máximo permitido con cromo, cobre, níquel, plomo y zinc". [9]

La preocupación radicaba en que esta contaminación podía llegar al agua, y, por la cadena trófica o alimentaria, producir problemas renales, y cáncer pulmonar debido al cromo; además de otras enfermedades. [9]

El tribunal condena al acusado con una pena que casi doble el mínimo establecido y no concurre ninguna atenuante como en los anteriores casos. [9]

3.5 SAP de Zaragoza (sección 6ª) sentencia núm. 308/2015 de 19 de noviembre

Entre los acusados de este caso encontramos al administrador único de un grupo empresarial que se dedica al reciclaje de aparatos eléctricos y electrónicos, y al encargado de la planta de la empresa fragmentadora de los electrodomésticos; ambos sin antecedentes. [10]

La empresa recicladora llevaba frigoríficos a la fragmentadora para que sean tratados. Se calcula que durante esta actividad se emitieron a la atmósfera un mínimo de 54.537,262 kilos de gases CFC o clorofluorocarburos de aparatos frigoríficos antiguos que usaban esta sustancia como refrigerantes. [10]

Los dos peritos que comparecieron en el juicio pusieron de manifiesto que los gases CFC pueden adelgazar la capa de ozono, permitiendo el paso de radiaciones que pueden producir cáncer de piel, quemaduras por el sol, etc. [10]

El tribunal condenó a ambos acusados, sin que concurrieran atenuantes o agravantes, obteniendo ambas penas bastante superiores a la mínima establecida en el Código penal. [10]

5. CONCLUSIONES

Tras la revisión de las cinco sentencias, debemos resaltar algunas peculiaridades encontradas.

La primera de ellas es que hay una gran variedad entre los contaminantes químicos que dan lugar a la comisión del delito contra los recursos naturales y el medio ambiente, en las cinco sentencias estudiadas. Algunos de ellos contaminan el suelo, otros el agua y otros el suelo; y en algunos casos, se han dado contaminaciones de más de uno de estos medios al mismo tiempo.

Por otro lado, la existencia de una atenuante de dilaciones indebidas en dos de las sentencias estudiadas nos hace plantearnos si es esto un proceder habitual en este tipo de delitos, donde deben efectuarse peritajes bastante complejos para probar los hechos acontecidos.

Se puede afirmar, en base a la información de las sentencias que la comisión de esta tipología de delitos no parece estar ligada a la comisión previa de delitos, puesto que solo en una de las sentencias, se observaba que el acusado tenía antecedentes penales.

Respecto a los fallos de los diferentes tribunales es interesante la apreciación que estos hacen de la gravedad de los hechos cometidos. Pues se aprecia claramente, como es de esperar, un mayor castigo para aquellos hechos que constituyen más de un mero peligro, como ocurre con la contaminación de aguas por percloroetileno y tricloroetileno, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la acumulación de estiércol con la consiguiente producción de lixiviados. [3], [7]

También encontramos castigos mayores cuando existe una gran vulneración de las normas extrapenales que regulan el tratamiento de estos contaminantes. Este es el caso de la sentencia que condenaba por la liberación de gases CFC a la atmósfera y la que condenaba el vertido de metales pesados al suelo; pues en ambos casos se hace hincapié en la cantidad de sustancias contaminantes emitidas. [9], [10]

Por último, es necesario destacar que todas ellas cuentan con las aportaciones de varios peritos, para ilustrar sobre la gravedad de los hechos acontecidos; así como de los efectos que se pueden desencadenar en detrimento del medio ambiente y su relación con la salud de los seres humanos, por culpa de las acciones que en todas ellas se sanciona.

REFERENCIAS

- [1] N. Querol I Viñas, "Green Criminology", *Criminología y Justicia Refurbished*, vol. 2, no. 2, pp. 7-10
- [2] España. Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, por la que se aprueba el Código penal.
- [3] SAP de Barcelona (sección 10ª) núm. 129/2016 de 19 de febrero.

- [4] Universidad de Córdoba, "Introducción a los contaminantes," *Laboratorio virtual de riesgos laborales* <http://www.uco.es/RiesgosLaborales/fisicoyquimico/contaminantes/tutorials/view/6-Introduccion-a-los-contaminantes>. 2018.
- [5] Ministerio para la transición ecológica de España, "Tetracloroetileno (PER)", *Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes*. <http://www.prtr-es.es/Tetracloroetileno-PER,15639,11,2007.html>
- [6] Ministerio para la transición ecológica de España, "Tricloroetileno", *Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes*. <http://www.prtr-es.es/Tricloroetileno%2C15644%2C11%2C2007.html>
- [7] SAP de Castellón (sección 1ª) sentencia núm. 67/2016 de 2 de marzo
- [8] SAP de Castellón (sección 1ª) sentencia núm. 67/2016 de 14 de febrero
- [9] SAP de Madrid (sección 2ª) sentencia núm. 903/2015 de 6 de noviembre
- [10] SAP de Zaragoza (sección 6ª) sentencia núm. 308/2015 de 19 de noviembre



Ana Laura Peralta Novella estudiante de 4º de Criminología de la Universidad Pablo de Olavide. Experta en Grafística y Documentoscopia, y Técnico en Laboratorio Criminalístico por la Academia Internacional de Ciencias Criminalísticas.

RESTAURACIÓN DE NÚMEROS DE SERIE

Miriam Mateos de la Higuera García Uceda

Resumen—En el ámbito forense la restauración de números de serie es de gran importancia, ya que los delincuentes alteran la numeración de ciertos objetos para impedir o dificultar su identificación posterior. A pesar de las numerosas técnicas de restauración que pueden ser utilizadas, la química es la más frecuente.

Palabras Claves—Restauración, números, delincuentes, alteración, delitos.

1. INTRODUCCIÓN

Todos los objetos de valor se individualizan, desde su fabricación, mediante números de serie. Este conjunto de dígitos hace que se puedan identificar y distinguir [1] objetos con características similares o idénticas, y determinar, por ejemplo, si alguno de ellos ha intervenido en la escena de un crimen.

En España se cometen delitos, entre ellos hurto, sustracción de vehículos, tráfico de drogas, robos con fuerza, etc [2]. Para llevarlos a cabo, los delincuentes suelen utilizar armas y vehículos, los cuales poseen una numeración característica que permite su identificación, por lo que estas personas intentan hacerla desaparecer, alterando o borrando las mismas, para que no puedan ser identificadas. Estos intentos criminales pretenden evitar la conexión entre el propietario y el objeto usado en el crimen [3].

La identificación y trazabilidad de cada arma de fuego es esencial para las investigaciones relacionadas con los usos criminales e ilegales, por esta razón la posibilidad de restauración de los números de serie (total o parcial) es uno de los principales intereses forenses [3].

2. ALTERACIÓN DE NÚMEROS DE SERIE

2.1. Finalidad

Los números de serie se eliminan o modifican para evitar la identificación, o para otorgarle una nueva identidad. La alteración de números de serie es ilegal, pero se ha realizado por los delincuentes desde que se puso en funcionamiento esta técnica de identificación. Alterar la identidad implica la modificación de toda la numeración, en todas las partes en la que esta se encuentre [1].

Aunque se produzca la modificación de las características identificativas que se incluyen en su creación, actualmente existen numerosos métodos muy fiables con los que poder conocer la numeración original.

2.2. Tipos de borrado

La forma de alterar los números de serie es diferente dependiendo de la persona que lo realiza, pero los más comunes son los números limados o los números punzados, en los que se realizan marcas con un punzón sobre los números originales [1].

La alteración del arma depende del material, tamaño y forma del golpe, de la fuerza aplicada y de la profundidad de la marca [3].

Existen varios tipos de borrado [1], entre los que podemos encontrar, el borrado puro y simple de dígitos, el borrado de dígitos originales y grabación posterior de nuevos dígitos, también podemos encontrar una transformación total o parcial sobre los dígitos originales, o la colocación de una soldadura sobre una superficie donde se inserta una numeración y grabación posterior sobre esa soldadura.

3. RESTAURACIÓN

La finalidad de la restauración es la identificación de un número borrado para poder asociarlo a un arma, vehículo, herramienta, etc. Hay que adoptar una serie de pasos para aplicar el método de restauración de una forma adecuada, siguiendo una disposición ordenada y lógica para lograr la identificación de los objetos [1].

Los resultados experimentales revelan que el reactivo Fly es el más sensible, además de proporcionar buenos resultados y ser capaz de recuperar la mayoría de los números [3].

El revenido es el método más utilizado para recuperar los números de serie que han sido borrados, regenerando las marcas seriales eliminadas, ya que permite ver nuevamente la grabación original [1].

Hay que tener en cuenta un aspecto importante. Tenemos que saber cuándo la numeración ha sido alterada, para aplicar o no la restauración de los números originales.

Hay aspectos que indican alteración en los números, por ejemplo que presente una morfología diferente, que no haya homogeneidad ni linealidad en la fuerza de impresión, la eliminación o alteración de las líneas de seguridad observando marcas, la alteración parcial del número de serie, etc [4].

Existen varios métodos de restauración [4], como por ejemplo, el electromagnético, el cual es no destructivo y utiliza partículas magnéticas. Se puede usar antes de cualquier otro método, pero solo se puede usar en metales magnéticos.

Otro método es el térmico, en el que la superficie se calienta con flama de acetileno. Se puede usar para todos

los metales, pero deforma el metal e impide cualquier restauración posterior.

También podemos encontrar el método químico, el cual consiste en pulir la superficie metálica y tratarla con un reactivo químico específico. Es un método sencillo, de bajo coste y fácil de transportar, pero requiere reactivos para cada metal, y si hay equivocaciones puede ser peligroso.

Cuando hablamos del método de cavitación ultrasónica nos referimos a la producción de grabado utilizando agua destilada por un vibrador a un estado de cavitación ultrasónica. La principal ventaja es que puede aplicarse a todos los metales, pero es muy costoso y difícil de transportar.

Por último encontramos el método electroquímico, en el que una fuente de poder es utilizada en la aplicación de solución química sobre el metal. La superficie metálica es conectada a la terminal positiva y la negativa al hisopo por medio de una pinza metálica. Es sencillo y rápido, pero requiere reactivos químicos que pueden ser peligrosos y una fuente de energía eléctrica.

En la restauración es muy importante seguir los métodos apropiados teniendo en cuenta todas las características de los materiales (sobre los que se va a aplicar el reactivo) y del reactivo en sí. Las posibilidades de una buena restauración se incrementan cuando el investigador realiza anotaciones a lo largo del proceso, ya que puede suceder que aparezcan números y desaparezcan posteriormente apareciendo otros nuevos.

La anotación adecuada es muy importante, ya que de ella dependen las conclusiones a las que se llegue, las cuales posteriormente pueden convertirse (y en la mayoría de los casos así es) en pruebas de los juicios.

Es importante hacer desaparecer los reactivos una vez terminada la restauración, ya que podrían seguir actuando sobre la superficie, llegando a deteriorarla [4].

4. CÓMO REALIZAR LA RESTAURACIÓN

El número de serie original está aparentemente borrado y puede ser restaurado mediante métodos adecuados. Tanto los métodos destructivos como los no destructivos pueden ser utilizados en el campo forense. De todos los métodos que existen, el químico es el más eficaz en la restauración de números de serie en superficies metálicas (el reactivo Fly, como hemos dicho con anterioridad, es uno de los más eficaces, puesto que es capaz de restaurar números 60 μm por debajo de la parte inferior de las marcas y es considerado el más sensible) [3].

La elección del agente y la técnica adecuada depende de la composición del acero [3].

Limpiar las superficies, normalmente permite que el número original pueda ser restaurado, pero puede que esto no ocurra. Si la alteración o borrado que se ha realizado ha sido muy profunda y la deformación plástica de la zona ha sido eliminada, puede que no sea posible la restauración [3].

Para realizar la restauración, lo primero que hay que hacer es la verificación de seguridad al arma de fuego (o cualquier otro objeto que vayamos a restaurar), después procedemos a desarmar la misma. Las piezas que contie-

nen el número de serie se separan de las demás, para trabajar con ellas por separado [5].

La superficie debe estar limpia, bien iluminada, con suficientes herramientas, agentes de limpieza y bases de datos pertinentes [1].

Primero se debe lijar la zona afectada, con mucha precaución, ya que el exceso de lijado puede dañar de forma permanente la zona donde estaba el número de serie. Una vez realizado el lijado, se limpia la zona afectada, utilizando un algodón con acetona, para eliminar las impurezas procedentes del lijado.

Después se aplica el reactivo químico adecuado en la zona afectada y se deja actuar durante el tiempo determinado. Esta actuación se repite varias veces.

Se suele aplicar el reactivo Fly, el cual provoca una coloración en la superficie tratada, y se comienza a ver la morfología de los números que componían el arma.

Al observar las inscripciones es recomendable tomar fotografías del resultado obtenido, seguidamente se limpia la superficie con acetona, para detener la reacción de los reactivos químicos utilizados. Finalmente, se aplican líquidos lubricantes con propiedades anticorrosivas, los cuales impiden la oxidación del arma de fuego [5].

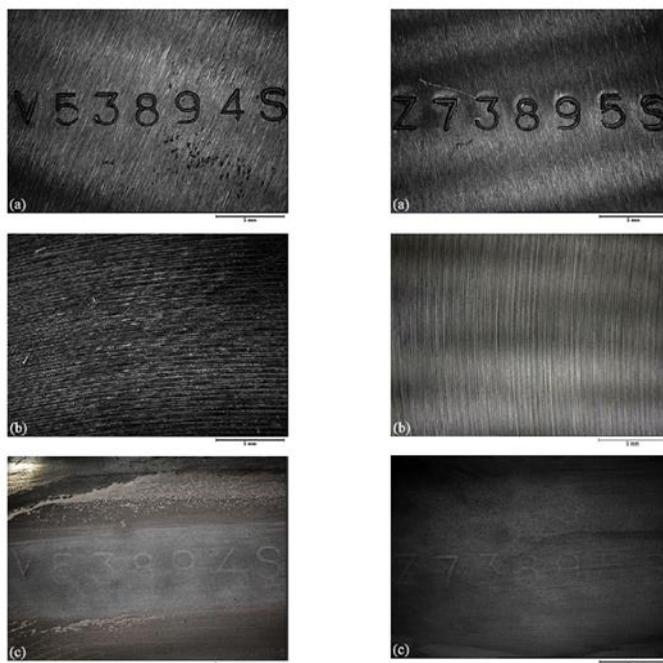


Fig. 1. Restoration of obliterated mark with Fly, followed by 25 mL HNO_3 and 75 mL H_2O to remove copper depositions. (a) The original stamped mark "V53894S". (b) The sample's surface after the erasure to a depth of 60 μm beneath the bottom of the imprint. (c) The recovered number after swabbing for 15 s [3].

Fig. 2. Restoration of obliterated mark. (a) The original stamped mark "Z73895S". (b) The sample's surface after the erasure to a depth of 45 μm beneath the bottom of the imprint. (c) The recovered number after swabbing for 45 s [3].

Como podemos observar, en ambas imágenes se realiza una restauración numérica con dos reactivos diferentes. Si procedemos a la comparación de ambas podemos ver cómo en la primera (restaurada utilizando el reactivo Fly) se aprecian mejor los números y se distinguen claramente, pudiendo determinar el número de serie original y utilizarlo para determinar el propietario y, si ha podido intervenir en algún delito.

En la segunda restauración se aprecian peor los números restaurados, siendo más complicado determinar el número original, pudiendo dar lugar a errores.

5. CONCLUSIONES

Los métodos de restauración son unas técnicas fundamentales en el ámbito forense, sobre todo en los últimos tiempos. Han tenido que mejorar muy rápidamente las investigaciones y aplicaciones de los distintos métodos, debido al aumento de delincuentes que realizan las alteraciones en los números de serie originales de objetos que utilizan posteriormente en los delitos.

Para poder restaurar los números de serie se pueden utilizar diferentes métodos, siendo el revenido químico el más importante y el más eficaz. Y el reactivo Fly el que mejores resultados proporciona.

Hay que tener en cuenta que, dependiendo de los materiales que tengamos, tenemos que utilizar un método u otro y que es muy importante realizar la restauración poco a poco, siguiendo los pasos necesarios, tomando notas y fotos durante el proceso y asegurándonos al final de que hemos eliminado completamente los reactivos para no dañar el objeto.

Siguiendo este esquema tendremos menos posibilidades de equivocarnos en las conclusiones que obtengamos, lo cual es muy importante, ya que los resultados probablemente acabarán en un juicio y podrían ser una de las pruebas fundamentales de la acusación.

Tenemos que pensar que los delincuentes siempre van a aplicar métodos nuevos y van a llevar a cabo procesos para los que aún no hay solución, por ello hay que ser previsores y no dejar de lado las restauraciones, pensando nuevas formas con las que estas personas no puedan eludir la acción de la justicia.

REFERENCIAS

- [1] Arnoldo Laj Pop, Francisco, "Técnicas y métodos de detección de alteraciones en los sistemas de identidad vehicular, en casos de robo y hurto de vehículos", tesis de grado, Universidad Rafael Landívar, San Juan Chamelco, Alata Verapaz, pp. 0-75, 2014.
- [2] Estadísticas de Criminalidad, Ministerio del Interior, 2016.
- [3] Fotini, A.; Merlin, M.; Soffritti, C.; Ph.D. and L. Garagnani, G., "Restoration of Obliterated Numbers on 40NiCrMo4 Steel by Etching Method: Metallurgical and Statistical Approaches", *Journal of forensic sciences, Criminalistics*, Vol. 61, no. 1., pp. 160-165, January 2016, doi: 10.1111/1556-4029.12849.

- [4] Marisol Ruiz Mendrano, I.M y Fernando González Gutiérrez, F, "Restauración de números borrados en motor y chasis de automóviles con el mordiente químico sulfato de cobre (CuSO4) como un elemento restaurativo", Academia de policía "Walter Mendoza Martínez", post-grado en criminalística, Nicaragua, pp. 7-20, 2006.
- [5] *Restauración de seriales borrados en metal*, Criminalística MP, 28-03-2016. <https://www.youtube.com/watch?v=-9aqnq9cjY>.



Miriam Mateos de la Higuera García Uceda, **estudiante de Criminología, cuarto curso, en la Universidad Pablo de Olavide.**

Sistema inmune intestinal y sus aplicaciones terapéuticas

Juan Antonio Fernández Cabrera

Resumen— El tejido inmune intestinal supone un interesante campo de estudio tanto por su importancia dentro del sistema inmune como por sus posibles aplicaciones a la hora de diseñar posibles terapias para tratar enfermedades autoinmunes.

Palabras Claves— Antígeno, Inmune, Intestinal, Linfocito, Citoquinas.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmune intestinal juega un papel crucial en el organismo. Sin embargo, es frecuentemente olvidado cuando se habla del sistema inmune en su conjunto. Su importancia radica en que el organismo debe ser capaz de distinguir entre antígenos pertenecientes a patógenos y antígenos inocuos, y el intestino es una zona crítica respecto a esta tarea, ya que en los alimentos ingeridos se encuentran una enorme cantidad de elementos extraños, y además en él se encuentra la flora bacteriana.

Por este motivo, en el intestino se encuentra asociado el tejido linfoides con la mayor concentración de células inmunológicas de todo el organismo. De este modo se facilita el poder distinguir los antígenos inocuos de los que pertenecen a patógenos. Este tejido linfoides es normalmente conocido como GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) [1].

Por otra parte, el sistema inmune intestinal es utilizado como una herramienta que juega un papel central en nuevas y futuras terapias para tratar ciertas enfermedades, por lo que supone un interesante objetivo de estudio.

2. TEJIDO LINFÓIDE INTESTINAL

2.1. Estructura

El tejido linfoides intestinal puede dividirse estructuralmente en:

1. GALT organizado: en él podemos encontrar las placas de Peyer (PP) y los ganglios linfáticos mesentéricos, principalmente.
2. GALT difuso: en él se encuentran la lámina propia y linfocitos intraepiteliales (IEL).

Esta división constituiría la estructura básica del GALT, que es como suele dividirse habitualmente [2].

Las placas de Peyer están formadas por folículos linfoides rodeados de epitelio. De este modo queda formada la interfase entre el tejido linfoides intestinal y el lumen del intestino [3].

En cuanto a los ganglios linfáticos mesentéricos, pueden dividirse en corteza, paracorteza y médula. Los linfocitos T abundan en la paracorteza y la médula, mientras que los linfocitos B se encuentran en la corteza y en la

médula [1].

La lámina propia está formada por tejido conectivo, y se encuentra entre el epitelio (su membrana basal, en concreto) y la *muscularis mucosae* [1], [4], un músculo liso compuesto por una capa interna circular y otra externa longitudinal [5].

Respecto a los linfocitos intraepiteliales, se encuentran en el epitelio intestinal, por encima de la lámina basal, y presentan una amplia variedad en cuanto a tipos celulares [2].

En la Figura 1 puede apreciarse la estructura del sistema inmune intestinal, con todos los elementos básicos que lo componen.

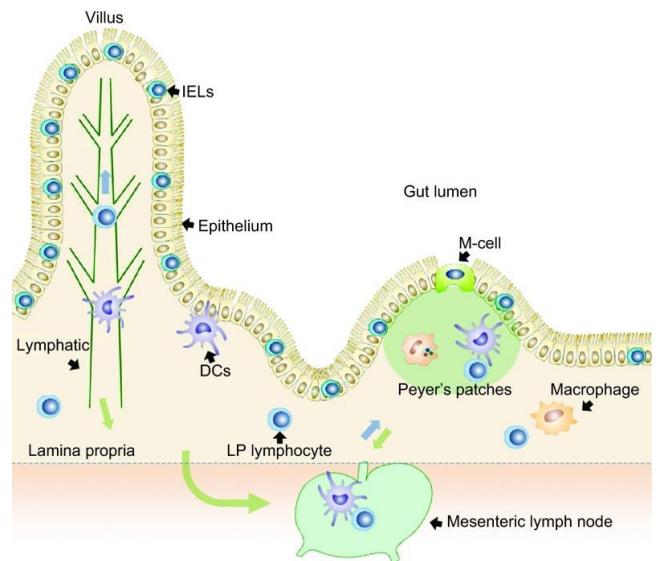


Fig. 1. Representación esquemática del sistema inmune intestinal. En él pueden apreciarse los componentes básicos que lo constituyen, como es el caso de las placas de Peyer, los ganglios linfáticos mesentéricos, la lámina propia y los linfocitos intraepiteliales [6].

2.2. Captación de los antígenos

La respuesta inmune comienza con la detección del antígeno. Este reconocimiento puede ser llevado a cabo por varios tipos celulares.

El más conocido es el producido por las células M. És-

tas son células epiteliales especializadas, que captan el material desde el lumen del intestino y lo transportan hacia el interior del tejido linfóide intestinal. La membrana basolateral de estas células se invagina y forma una estructura conocida como "bolsillo intraepitelial", que es donde las partículas captadas por las células M son liberadas [2].

Otro mecanismo de captación de los antígenos es mediante células dendríticas, situadas por debajo de las células M y el resto del epitelio. Las dendritas de estas células presentadoras de antígeno se introducen a través de los huecos que dejan las células epiteliales, pudiendo captar así partículas del espacio luminal.

El último mecanismo tiene como protagonistas a los enterocitos, aunque su captación de partículas es más limitada que la de las células M. Los enterocitos son las propias células epiteliales del intestino.

2.2. Mecanismo de respuesta inmunitaria

Una vez han sido detectados y captados, los antígenos son transportados a las células presentadoras de antígenos (APCs) para que los linfocitos T puedan reconocerlos a través de su receptor (TCR) mostrándolos a través del complejo de histocompatibilidad (MHC). Estos linfocitos T pueden estar en las placas de Peyer o en los ganglios linfáticos mesentéricos, por lo que en este último caso las APCs deberían migrar hasta allí a través de los vasos linfáticos [1]. Estos linfocitos T activados suelen ser linfocitos T ayudantes (Th). Las citoquinas liberadas por estos linfocitos Th ejercerán una amplia variedad de funciones a nivel global en el sistema inmune.

Cabe destacar la presencia de linfocitos T reguladores (Treg), un subtipo de linfocitos T ayudantes (también presentan CD4) que tienen un papel clave en la modulación de la respuesta inmune, regulando la acción de otros linfocitos T [2].

3. EL GALT COMO HERRAMIENTA PARA TERAPIAS

El tejido linfóide intestinal está siendo utilizado actualmente en algunas terapias como un medio para tratar ciertas enfermedades. Este enfoque en el tratamiento de las enfermedades hace que este tipo de terapias se conozca como inmunoterapia oral.

Su eficacia se basa en el fenómeno conocido como tolerancia oral, mediante el que se consigue evitar una respuesta inmunitaria contra ciertos antígenos. El GALT es importante porque debe ser capaz de reconocer antígenos no dañinos contra el organismo y tolerarlos, mientras que aquellos que pertenecen a patógenos deben ser reconocidos y el sistema inmune debe actuar en consecuencia [2].

Por ello, se busca inducir la tolerancia oral ante antígenos que interesen mediante su administración oral, suprimiendo así las respuestas inmunes tanto humoral como celular contra ellos. De este modo podrían tratarse enfermedades autoinmunes. Para poder realizar esta tarea con éxito, el antígeno debe llegar al intestino, hasta el tejido linfóide intestinal, y para ello deben diseñarse estrategias para evitar su degradación en el estómago.

Los linfocitos T reguladores desempeñan un papel central en este mecanismo, ya que regulan negativamente la acción de otros linfocitos T. Estos linfocitos Treg secretan citoquinas que reducen la inflamación en los alrededores donde se encuentre el antígeno suministrado [7].

Un factor importante en la inmunoterapia oral es la dosis del antígeno suministrado. Una dosis baja de antígeno provoca la estimulación de los linfocitos T reguladores, mientras que una dosis alta favorece la anergia. Los linfocitos T reguladores pueden ver inducida su actividad gracias a la citoquina TGF- β (factor de crecimiento transformante- β) [8], producida por las células dendríticas al reconocer el antígeno. En la Figura 2 puede verse una visión general del funcionamiento de la tolerancia oral.

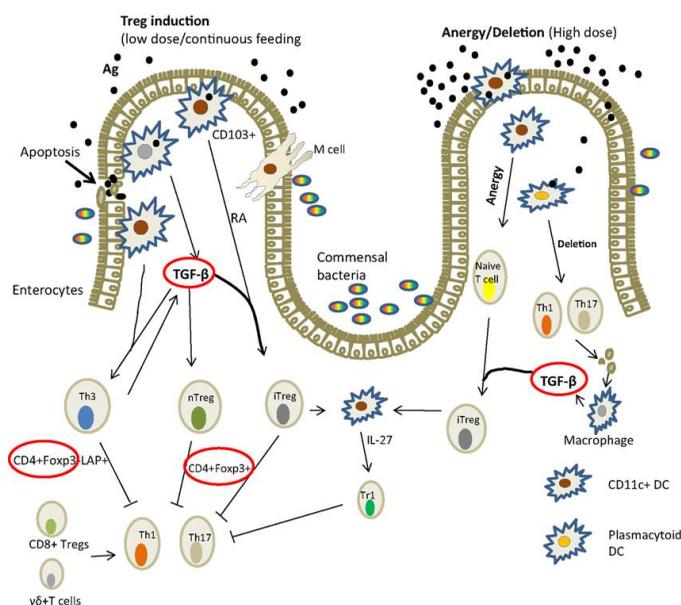


Fig. 2. Esquema del mecanismo de acción de la tolerancia oral.

Son importantes tanto el TGF- β como los linfocitos Treg, que inhiben la acción de otros linfocitos T para evitar una respuesta contra el antígeno detectado [9].

El mecanismo exacto por el que se produce la tolerancia oral está aún bajo estudio. En modelos murinos hay una gran cantidad de estudios al respecto, pero en humanos la información es todavía muy limitada [8].

La ventaja de este tipo de tratamientos es que carecería casi por completo de efectos secundarios, ya que se actúa específicamente contra el antígeno deseado. Los tratamientos anteriores se basan en inmunodeprimir al paciente, afectando así a la totalidad del sistema inmune, con la gran cantidad de problemas que esto supone, comenzando por la dificultad a la hora de regular esta inmunodepresión, teniendo que alcanzar un equilibrio entre eficacia y seguridad. La inmunoterapia oral, en cambio, puede dirigirse específicamente hacia el antígeno que queramos, evitando así una alteración generalizada del sistema inmune [10].

Sin embargo, la inmunoterapia oral no está exenta de problemas. Entre ellos se encuentran [7]:

1. La elección del antígeno: a veces no se conocen los antígenos que provocan las enfermedades autoinmunes, por lo que esto supone un pro-

blema a la hora de diseñar el tratamiento.

2. La adquisición de resistencia al antígeno suministrado: en modelos murinos se ha comprobado que los ratones van adquiriendo progresivamente resistencia a la administración oral del antígeno, por lo que se emplean adyuvantes y ciertos regímenes de alimentación para solventar esta resistencia.
3. La necesidad de administrar elevadas dosis del antígeno: en modelos murinos es un problema menor, pero si se quiere trasladar el tratamiento a humanos son necesarias elevadas cantidades del antígeno.

- [8] Commins, S. P. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr. Clin. North Am.* 62, 1523–1529 (2015).
- [9] Mutoloki, Stephen & Munang'andu, Hetron & Evensen, Øystein. (2015). Oral Vaccination of Fish - Antigen Preparations, Uptake, and Immune Induction. *Frontiers in immunology*. 6. 519. 10.3389/fimmu.2015.00519.
- [10] Ilan Y. Immune rebalancing by oral immunotherapy: A novel method for getting the immune system back on track. *J Leukoc Biol.* 2018;1–10. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RU0718-276RR>



Juan Antonio Fernández Cabrera es estudiante de cuarto curso del grado de Biotecnología de la universidad Pablo de Olavide.

4. CONCLUSIONES

El tejido linfoide intestinal supone un interesante campo de estudio, ya que los tratamientos basados en inmunoterapia oral supondrían un avance importante en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, alergias alimenticias..., teniendo el tratamiento como eje central la inducción de tolerancia hacia los antígenos que provoquen las alteraciones en el sistema inmune.

La ausencia de efectos secundarios hace de este tipo de tratamientos una alternativa muy prometedora a los tratamientos tradicionales, como aquellos realizados por vía parenteral. Sin embargo, los problemas que aún presentan deben ser solventados si se quiere trasladar a gran escala a pacientes humanos.

Por ello, son aún necesarios más estudios que respalden la eficacia en humanos de estos tratamientos, así como soluciones para los problemas que todavía presentan.

REFERENCIAS

- [1] Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 29-34.
- [2] Castro-Sánchez, P., & Martín-Villa, J. (2013). Gut immune system and oral tolerance. *British Journal of Nutrition*, 109(S2), S3-S11. doi:10.1017/S0007114512005223.
- [3] Jung, C., Hugot, J.-P. & Barreau, F. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *Int. J. Inflam.* 2010, 1–12 (2010).
- [4] Trias, I. et al. Carcinoma urotelial de vejiga estadio T1: Subestadaje, patrones morfológicos de invasión y su significado pronóstico. *Actas Urol. Esp.* 31, 1002–1008 (2007).
- [5] Wu, Ruiqing & Zhang, Dunfang & tu, Eric & Chen, Qian-Ming & Chen, WanJun. (2014). The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity. *International journal of oral science*. 6. 10.1038/ijos.2014.48.
- [6] Eroschenko, V. P., & Fiore, M. S. H. (1996). *Di Fiore's atlas of histology with functional correlations*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- [7] Ana M. C. Faria and Howard L. Weiner, "Oral Tolerance: Therapeutic Implications for Autoimmune Diseases," *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 13, no. 2-4, pp. 143-157, 2006. <https://doi.org/10.1080/17402520600876804>.

Checkpoint Inhibitors: Una nueva diana contra el cáncer

Alejandro Peralta García, Juan Morillas Viñuales, Rafael Serrano Durán

Resumen—El cáncer supone uno de los mayores problemas de salud pública y existen varios tratamientos para combatirlo. La inmunoterapia se va abriendo hueco complementando a la cirugía y otras terapias tradicionales. Los anticuerpos contra inhibidores de checkpoint son de especial utilidad al evitar el escape de las células tumorales a la acción de los linfocitos. Fármacos de esta índole, como el pembrolizumab, son usados hoy en día en tratamientos para pacientes con diferentes tipos de cáncer.

Palabras Claves— Cáncer, inmunología, inmunoterapia, anticuerpos, PD-1.

1. EL CÁNCER

Con el término “cáncer” englobamos a una serie de enfermedades en las que una o varias células del paciente (pertenecientes a cualquier órgano o tejido) sufren una desregulación de su ciclo celular y se dividen sin control. Las consecuencias de esta división descontrolada varían de un tipo de cáncer a otro, pero todos suponen un grave riesgo para la vida del paciente si no se tratan. En muchos casos se forma una masa sólida de células que crece a un ritmo rápido, invadiendo otros tejidos y comprometiendo la funcionalidad de todos los tejidos afectados. Existen también tumores no sólidos, como los que afectan a las células sanguíneas [1].

En las últimas décadas, el cáncer se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública a escala global. La OMS estima que es la segunda causa de muerte en todo el mundo, causando alrededor de 8,8 millones de defunciones en el año 2015. Una de cada seis muertes en el planeta está causada por estas patologías. El impacto de la enfermedad es desigual: se calcula que un 65% de las defunciones se circunscriben a zonas poco desarrolladas del globo. Las previsiones estiman que para 2040, el número de casos se incrementará en torno a un 70% [1,2].

Para combatir el problema son de vital importancia la prevención de los factores de riesgo, el diagnóstico temprano de la enfermedad (que mejora el pronóstico) y el desarrollo y aplicación de terapias eficaces contra los distintos tipos de cáncer. Con respecto a este último punto, tradicionalmente, los cánceres se han combatido basándose en tres pilares: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, técnicas que por lo general se combinan.

1.1. Terapias tradicionales contra el cáncer

La cirugía consiste en la retirada física de la masa tumoral del paciente. Esta aproximación tiene limitaciones: algunos cánceres no son operables, bien porque no son sólidos o porque no son accesibles para el cirujano. Además, una cirugía no garantiza, por lo general, que todas las células cancerosas se han eliminado del paciente. Es por eso por lo que se suele acompañar de quimioterapia y radioterapia.

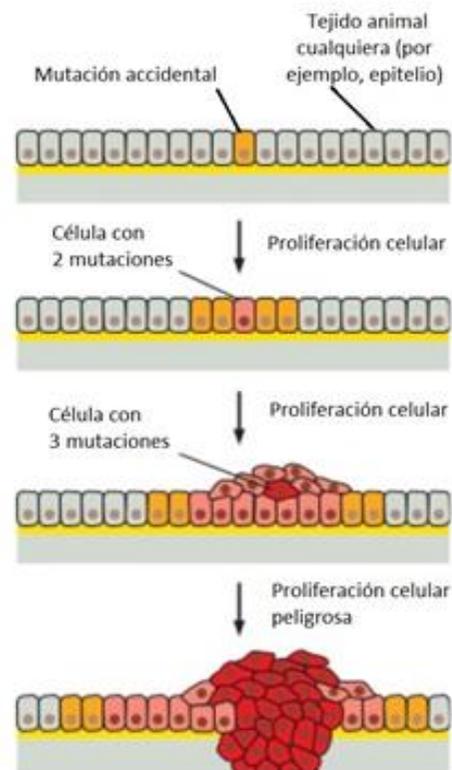


Fig. 1. Esquema de las primeras fases de la formación de un cáncer. Elaboración propia a partir de material de Molecular Biology of the Cell 6th Edition, Alberts et al., Garland Science, 2015[3]

pia. [4]

La radioterapia consiste en la aplicación local de radiación de alta energía en la zona donde se localiza el tumor. La quimioterapia, por otra parte, consiste en el uso de una serie de fármacos para atacar a las células cancerosas. Ambas técnicas afectan a células en división, por lo que son ideales para enfrentar al cáncer. Sin embargo, muchos tejidos se dividen de manera fisiológica en el paciente. Como consecuencia, el uso de la radioterapia y la quimioterapia conlleva una serie de efectos secundarios muy graves que tienen un impacto muy negativo en la calidad

de vida del paciente y pueden reportar secuelas de por vida. Además, no existen quimioterapias eficaces para ciertos tipos de cánceres [4].

Buscando superar estas limitaciones se han desarrollado en los últimos años múltiples tratamientos experimentales. Los que han resultado más prometedores son las técnicas que buscan potenciar la acción de nuestro propio sistema inmunológico frente a las células cancerosas. Son las llamadas inmunoterapias [4].

1.2. Inmunoterapias

Las inmunoterapias están planteadas como complementarias a las anteriormente descritas. Existen muchos y muy diversos planteamientos y aproximaciones en este campo. Algunas técnicas consisten en el aislamiento de linfocitos T del paciente que reaccionan contra el tumor, su cultivo y activación in vitro y su posterior reimplantación en el paciente. Otras técnicas se basan en el uso de anticuerpos monoclonales con distintos fines.

Esta línea de investigación ha dado muchos resultados. Ya hay disponibles para uso clínico multitud de anticuerpos monoclonales. Un ejemplo es trastuzumab, un anticuerpo que se une al receptor HER2, presente en grandes cantidades en algunos cánceres de mama. Al unirse trastuzumab a HER2, impide que cumpla su función, que es la de estimular la división celular. Otro ejemplo es bevacizumab, que al unirse a su ligando inhibe el proceso de vascularización, vital para que el cáncer adquiera nutrientes, crezca y sobreviva [3].

Hay numerosos tratamientos que siguen estrategias similares. Los anticuerpos contra los checkpoint inhibitors son de especial interés, por lo prometedores que resultan para el tratamiento de numerosos tipos de cáncer.

2. CHECKPOINT INHIBITORS

El sistema inmune es ese gran escudo que nos protege tanto de infecciones como de las rebeldes células tumorales. Sin embargo, este escudo puede tornar en espada y dañar al propio organismo al considerarlo extraño, como es el caso de las enfermedades autoinmunes. Para que esto no ocurra, el sistema inmune consta de una compleja y sofisticada red de señalización y selección que permite a sus componentes discernir la delgada línea que separa lo propio de lo extraño. En un primer nivel, los linfocitos -células protagonistas de la inmunidad adaptativa- son elegidos durante su formación evitando que reaccionen con los componentes del organismo. En este artículo, nos centraremos en el segundo nivel de selección, aquel que permite a los linfocitos ya maduros activarse y producir la respuesta inmune. [3]

Cuando un linfocito detecta una molécula extraña, denominada antígeno, antes de activarse precisa de una segunda señal, una confirmación de que esa molécula es realmente extraña y algo ocurre en el organismo. De no recibir esta segunda señal coactivadora, el linfocito entrará en anergia, inactivándose y no produciendo su respuesta específica. De igual forma, los linfocitos también poseen receptores que les permiten detectar cuando no es necesaria su activación, bien porque ya hay una respuesta

activa o porque llevan activados demasiado tiempo y es necesario frenar su acción antes de que puedan dañar al organismo. Estos son los llamados checkpoint inhibitors, debido a su papel fundamental como puntos de control en la actividad de los linfocitos modulando su acción para evitar reacciones inmunes excesivas, protegiéndonos así de las enfermedades autoinmunes. [3] Nos centraremos en exponer el funcionamiento del sistema PD-1/PD-L1 PD-L2.

2.1. Sistema PD-1

- **PD-1** [UniProtKB - Q15116]: Programed cell death 1 es un receptor de los linfocitos T que al unirse a sus ligandos actúa de regulador negativo de la respuesta inmune manteniendo la autotolerancia. Algunos estudios muestran que ratones deficientes en esta proteína desarrollan enfermedades autoinmunes como artritis y glomerulonefritis.5 Tras interactuar con sus ligandos, inhibe la acción de la célula mediante la proteína tirosina fosfatasa PTPN11. [6]
- **PD-L1** [UniProtKB - Q9NZQ7]: Programmed cell death 1 ligand 1 es una proteína de membrana expresada en células malignas. Tras interactuar con PD1 permite a las células tumorales inhibir al los linfocitos T y ocultarse del sistema inmune para proseguir su desarrollo. [7-9]
- **PD-L2** [UniProtKB - Q9BQ51]: Programmed cell death 1 ligand 2 es una proteína que podemos encontrar en la membrana de las células dendríticas, permitiendo a estas inactivar a los linfocitos que presenten PD1 en su superficie. [9]

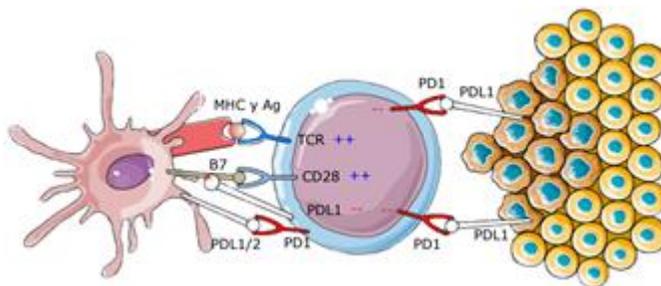


Fig. 2. Ilustración de los componentes del sistema PD-1, los mecanismos de reconocimiento antigénico y de segunda señal coactivadora, así como su acción en el linfocito. [10]

Los linfocitos T CD8+ son los encargados de eliminar las células cancerígenas en la inmunidad adaptativa. Para activarlos primero han de reconocer el antígeno tumoral, pero además han de recibir una segunda señal coactivadora para que se diferencien en linfocitos Tc efectores. Estos sufren una expansión clonal aumentando su número y se dirigen al microambiente tumoral para eliminar las células tumorales que presenten el antígeno liberando sustancias citolíticas como granzima A/B y perforina. En cambio, si la célula tumoral presenta PD-L1, su señal inhibidora se antepone y evitará el ataque del linfocito. [10]

3. PEMBROLIZUMAB

El Pembrolizumab es un tratamiento de inmunoterapia dirigido contra los receptores PD-1. Se comercializa con el nombre comercial de Keytruda y está indicado principalmente para el tratamiento de melanoma metastásico, carcinoma pulmonar no microcítico [11], carcinoma urotelial (vejiga) [12] y linfoma de Hodgkin [13].

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado diseñado con ingeniería genética que se une a PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. De esta manera, la actividad del linfocito T no queda mermada y puede producir interleucinas, interferón-gamma y factores de necrosis tumoral-alfa, entre otros compuestos, y así potenciar la actividad inmune contra el tumor.

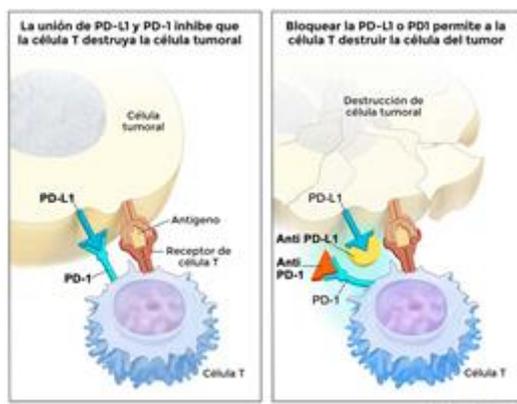


Fig. 3. Esquema del mecanismo de acción de Pembrolizumab bloqueando PD-1. [14]

Según varios estudios la dosis recomendada es de 2 mg por kg de peso cada tres semanas, ya que una mayor dosis no se ha relacionado con un mayor efecto [15]. Se suele vender en polvo y se administra de manera intravenosa durante 30 minutos [16]. Se suele mantener el tratamiento hasta que se comprueba su ineficacia con el paciente o hasta que se observan importantes efectos secundarios, tras los cuales se detiene el tratamiento.

Según un ensayo clínico, un 33% de los pacientes tratados con Pembrolizumab mostraban respuesta contra el cáncer durante tres años. De estos pacientes, entre el 70 y el 80% de los pacientes mantenían la respuesta más allá de los tres años. [17]

Alrededor del 80% de los pacientes tratados con Pembrolizumab sufrieron efectos secundarios, pero la mayoría no eran graves: diarrea, náuseas, fatiga, erupciones en la piel... [18]. Sin embargo, sí que había efectos secundarios más serios, siendo los más frecuentes: hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis. Otros menos frecuentes eran colitis, hipofisitis, hepatitis y nefritis. La mayoría de estas complicaciones remitían una vez se paraba el tratamiento o se trataba la nueva condición, por ejemplo, con inmunosupresores, aunque no es recomendable su uso ya que interviene con el mecanismo de acción del Pembrolizumab. [18] Todos estos efectos secundarios se deben a una respuesta inespecífica del sistema inmune, ya que con

este fármaco se está disminuyendo la especificidad del sistema inmune, pudiendo atacar a tejidos sanos, como hemos comentado previamente sobre el ensayo con ratones deficientes en PD-1.

El tratamiento de inmunoterapia puede ser combinado con el uso de otros anticuerpos monoclonales para una mayor respuesta. Sin embargo, esto provocará un mayor número de efectos secundarios y la severidad de estos [19,20]. También se puede combinar el tratamiento de Pembrolizumab con quimioterapia, pero esto solo es recomendable para pacientes con una baja expresión de PD-L1, ya que el fármaco solo no tendrá tanta eficiencia. Por ello, es conveniente cuantificar la expresión de PD-1 en las células del tumor para prever si el Pembrolizumab será un buen tratamiento, si habrá que combinarlo con quimioterapia o habrá que usar un tratamiento alternativo [22].

4. CONCLUSIONES

El empleo de inmunoterapia está cada vez más extendido para el tratamiento de diferentes cánceres ya que es una buena alternativa y un buen complemento a la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. En especial, los anticuerpos contra los checkpoint inhibitors son de especial utilidad en el tratamiento de tumores, como ha quedado demostrado en diferentes estudios, ya que su acción no consiste en simplemente atacar a las células cancerígenas, sino en ayudar y potenciar al propio sistema inmune a luchar contra estas células. Fármacos de esta índole, como el pembrolizumab, son usados hoy en día en tratamientos reales para pacientes con diferentes tipos de cáncer. No obstante, estos tratamientos no están exentos de riesgo y, al igual que la quimioterapia convencional, tienen importantes efectos secundarios que hay que valorar en la selección del tratamiento para cada paciente.

REFERENCIAS

- [1] "What is cancer?", página del NCI (National Cancer Institute) perteneciente al NHI (National Health Institutes) <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (última consulta: 20/1/19)
- [2] "Cáncer: datos y cifras", página de la OMS (Organización mundial de la Salud) <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (última consulta: 20/1/19)
- [3] Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 6th edition. New York: Garland Science; 2015. Cancer Treatment: Present and Future
- [4] "Types of cancer treatment", página del NCI (National Cancer Institute) perteneciente al NHI (National Health Institutes) <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types> (última consulta: 20/1/19)
- [5] H. Nishimura, M. Nose, H. Hiai, N. Minato, and T. Honjo, "Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor," *Immunity*, vol. 11, no. 2, pp. 141-151, 1999
- [6] Entrada de UniProt de PD-1

- <https://www.uniprot.org/uniprot/Q15116> (ultima consulta 19/1/19)
- [7] G. J. Freeman, A. J. Long, Y. Iwai et al., "Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 192, no. 7, pp. 1027-1034, 2000.
- [8] M. E. Keir, S. C. Liang, I. Guleria et al., "Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 4, pp. 883-895, 2006.
- [9] J. R. Infante, J. D. Powderly, H. A. Burris et al., "Clinical and pharmacodynamic (PD) results of a phase I trial with AMP224 (B7-DC Fc) that binds to the PD-1 receptor," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, Supplement 15, 2013.
- [10] Cristina Vajaitu, Carmen Cristina Draghici, Iulia Solomon, et al., "The Central Role of Inflammation Associated with Checkpoint Inhibitor Treatments," *Journal of Immunology Research*, vol. 2018, Article ID 4625472, 10 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4625472>.
- [11] Borth, N., Strutzenberger, K., Donalies, U., Kunert, R., & Kattinger, H. (1996, January). Comparison of the production of a human monoclonal antibody against HIV-1 by heterohybridoma cells and recombinant CHO cells: A flow cytometric study. *Cytotechnology*. <https://doi.org/10.1007/BF00353932>
- [12] Ning, Y., Suzman, D., Maher, V. E., Zhang, L., Tang, S., Ricks, T., ... Pazdur, R. (2017). FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *The Oncologist*, 22(6), 743-749. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0087>
- [13] Web de la FDA americana <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm546893.htm> (ultima consulta el 20/1/19)
- [14] <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario> (ultima consulta el 20/1/19)
- [15] C. Robert, A. Ribas, J. D. Wolchok et al., "Anti-programmeddeath-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial," *The Lancet*, vol. 384, no. 9948, pp. 1109-1117, 2014
- [16] <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614048-es.html> (ultima consulta el 20/1/19)
- [17] A. Ribas, O. Hamid, A. Daud et al., "Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma," *JAMA*, vol. 315, no. 15, pp. 1600-1609, 2016.
- [18] European Medicines Agency, "Assessment report: Keytruda (international non-proprietary name: pembrolizumab)," Jan 2016, <http://www.ema.europa.eu/ema/>. (ultima consulta 19/1/19)
- [19] J. Larkin, F. S. Hodi, and J. D. Wolchok, "Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 13, pp. 1270-1271, 2015.
- [20] M. A. Postow, J. Chesney, A. C. Pavlick et al., "Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 21, pp. 2006-2017, 2015.
- [21] Shafique, M., & Tanvetyanon, T. (2019). Immunotherapy alone or chemo-immunotherapy as front-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4712598.2019.1571036. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1571036>
- [22] Zelba, H., Bochem, J., Pawelec, G., Garbe, C., Wistuba-Hamprecht, K., & Weide, B. (2018). Accurate quantification of T-cells expressing PD-1 in patients on anti-PD-1 immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 67(12), 1845-1851. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2244-7>



Alejandro Peralta García, Juan Morillas Viñuales y Rafael Serrano Durán son estudiantes de 4 año del Grado en Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide.

Inteligencia Artificial en Netflix

Héctor Antonio Moreno Martín

Resumen— Concepto y propósito de la Inteligencia Artificial y su aplicación en Netflix como factor principal de éxito.

Palabras Claves— Big-Data, Inteligencia Artificial (IA), Netflix, Perceptrón (neurona artificial), Redes Neuronales.

1. INTRODUCCIÓN

Netflix, ese videoclub online del que todo el mundo ha, por lo menos, oído hablar alguna vez. Sin duda alguna, el mejor en su categoría, tanto por cantidad de series, películas, documentales...; como en calidad en su servicio y personalización. Y es esto último precisamente lo que ha llevado a la empresa estadounidense a la cima.

Netflix posee un sistema de captación de datos que usa para su posterior recopilación y análisis, con el fin de tener más satisfechos a sus usuarios a través de, principalmente, las recomendaciones de nuevas series a partir de las que un usuario ha visto ya, y la comparación con otras personas del mismo perfil. Este proceso es realizado por la Inteligencia Artificial (IA), encargado de resolver uno de los mayores paradigmas del siglo, el Big-Data, es decir, la generación por parte de las personas de niveles inmensos de datos.



Figura 1. Interfaz de inicio de sesión en Netflix.

2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Antes de profundizar más en la estructura que utiliza Netflix a la hora de realizar recomendaciones y producir nuevas series (entre otras cosas), es necesario comprender qué es la Inteligencia Artificial.

2.1. Qué es la IA y cuál es su propósito

El concepto de IA ha sido difícil de definir con precisión,

incluso para genios como Alan Turing (conocido como padre de la informática), o John McCarthy, máximo impulsor de la IA. Pero la idea común de todas las definiciones dadas es *el desarrollo de métodos y algoritmos que permitan a una computadora comportarse de forma perspicaz*.

El propósito de la IA es crear teorías y modelos que muestren la organización y funcionamiento de la inteligencia. En otras palabras, el fin de la IA es intentar, de la manera más precisa posible, simular el aprendizaje humano con diversas técnicas y algoritmos. Una de sus técnicas más innovadoras son las redes neuronales, para ellas fue necesario definir los conceptos de *red neuronal* y su unidad mínima computacional, la *neurona artificial*.

2.2. Introducción a las redes neuronales

En 1943, Warren McCulloch y Walter Pitts propusieron un modelo de *perceptrón* (neurona artificial), con bastante parecido a la neurona del cerebro de un animal. A partir de ese momento, diversas personas del mundo de la informática empezaron a estudiar la neurona como objeto de comparación para el aprendizaje computacional [1].

La neurona artificial tiene, como cualquier neurona normal, una serie de partes. Son las siguientes:

- **Dendritas:** es la parte por donde entran cada uno de los datos a la neurona para ser procesados.
- **Pesos sinápticos:** son los factores de importancia que se le asocian a los datos de entrada. Estos se van modificando durante el entrenamiento de la neurona para su mejor convergencia.
- **Cuerpo celular:** es el encargado de convertir los datos de entrada en información de salida a través de algoritmos y funciones de activación, y de ir modificando los pesos sinápticos (a través de algoritmos de propagación como *backpropagation*) según los resultados obtenidos.
- **Axón:** es la parte de la neurona por la que salen los resultados obtenidos.

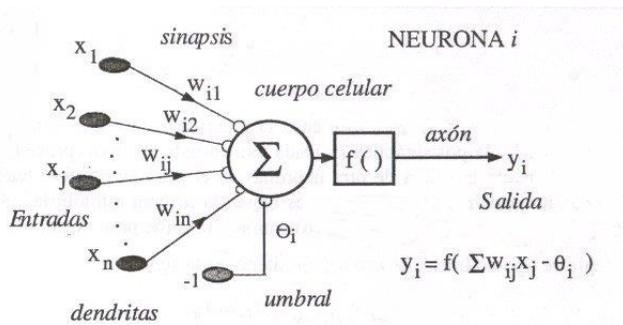


Figura 2: Estructura de una neurona artificial o perceptrón [2].

Una red neuronal consiste en un grupo conectado de neuronas artificiales, normalmente agrupadas en distintas capas (y dentro de ellas, muchas neuronas conectadas entre sí), con lo que permite procesar gran cantidad de datos en una sola, llamémosle, iteración del algoritmo. Existen diversos tipos de redes neuronales, distinguidos dependiendo de cuál vaya a ser su aplicación (*Recurrent Networks* para procesamiento de texto, *Convolutional Networks* para reconocimiento de objetos, etc. [3]).

3. LAS REDES NEURONALES: FACTOR DE ÉXITO

3.1. La generación de recomendaciones personalizadas

Los tipos de redes neuronales que usa Netflix para generar recomendaciones son las *Restricted Boltzman Machines (RBM)* y una variante de *Matrix Factorization*.

La compañía norteamericana usa las redes neuronales principalmente para dar a sus usuarios recomendaciones sobre el contenido audiovisual que aún no han visto, basándose en lo que ya han visto, las calificaciones dadas por otros usuarios a distinto contenido, las últimas búsquedas realizadas, ... (Fig 3).



Figura 3. Distintos tipos de datos de entrada utilizados por las redes neuronales de Netflix.

Estas recomendaciones que da Netflix a los usuarios son tan buenas debido, en parte, a que son totalmente personalizadas y basadas en una cantidad gigantesca de datos, ya que, a más datos recogidos, mejor trabaja una red neuronal. A finales de 2018, la plataforma contaba con más de 115 millones de usuarios. Es más, para Netflix, es tan importante esta herramienta, que pagó 1 millón de dólares a un grupo de ingenieros que desarrolló un algoritmo que mejoraba su mecanismo de predicción en, aproximadamente, un 10%.

3.2. La producción de nuevo contenido a partir de los gustos de los usuarios

Netflix se toma tan en serio los gustos de sus usuarios, que ha creado series a partir de lo que más le ha ido gustando más a la gente a lo largo de los años. El primer caso de ello fue la serie de "House of Cards", que se estrenó en la plataforma en 2013. Esta se basa en la novela de Michael Dobbs, que fue adaptada por la BBC inglesa bajo los criterios de la propia Netflix para que su repercusión mediática fuera mayor y mejor. A partir de esta serie, se inició una nueva unidad de negocios dentro de la plataforma, las series *Netflix Originals*, un conjunto de series de la compañía estadounidense creadas a partir de las predicciones de gusto de sus algoritmos (y que siguen dando muy buenos resultados)[4].

4. CONCLUSIONES

Como conclusión a todo lo que se ha tratado en el artículo, se puede decir que la IA, y siendo más concretos, las redes neuronales, son unas herramientas muy potentes para resolver el paradigma del Big-Data, obteniéndose unos resultados muy buenos y que no sólo sirve para la predicción de gustos (que es principalmente para lo que lo usa Netflix), sino para muchos otros ámbitos. Por ello, se debería potenciar el uso de la Inteligencia Artificial para cualquier entorno, ya que puede facilitar soluciones a problemas comunes (y no tan comunes).

REFERENCIAS

- [1] McCulloch, W. S., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, 5(4), 115-133. (Enlace web al libro).
- [2] Palacio, F. "Herramientas en GNU/Linux para estudiantes universitarios-Redes Neuronales con GNU/Linux. The Public's Library and Digital Archive." *Online [Jun 2017]* (2003) (Manual web).
- [3] D. Michie, D.J. Spiegelhalter, C.C. Taylor (eds). *Machine Learning, Neural and Statistical Classification*, 1994. (Enlace web al libro).
- [4] Fernández-Manzano, Eva-Patricia, Elena Neira, and Judith Clares-Gavilán. "Data management in audiovisual business: Netflix as a case study." *El profesional de la información (EPI)*25.4 (2016): 568-576 (Artículo web).
- [5] Netflix Open Source Software Center: <https://netflix.github.io/> (Librería web).



Héctor Antonio Moreno Martín, actualmente alumno del grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide. También es alumno interno del departamento de Deporte e Informática, en el área de Lenguajes y Sistemas Informáticos, de la Universidad Pablo de Olavide.

Big Data & Sports

Adrián Gil Gamboa

Resumen—En este artículo se trata el tema de la tecnología y Big Data en la actualidad, la relación que este tiene con las distintas disciplinas deportivas y cómo influye, centrando la atención principalmente en deportes como el fútbol y la fórmula 1.

Palabras Claves— Big Data, Deporte, Desarrollo Software, Evolución Tecnológica, Formula 1, Fútbol.

1. INTRODUCCIÓN

Deporte e infomática... A priori podría resultar extraña esta comparación, pero lo cierto es que existe una fuerte relación entre ambas partes.

Son miles de personas las que se dedican profesionalmente al mundo del deporte y se esfuerzan día a día para mejorar física y psicológicamente. Una mejora que se ve incrementada muy significativamente gracias al uso del Big Data, una herramienta cuyo objetivo en este ámbito es ayudar a estos deportistas a obtener un mejor rendimiento en un período de tiempo menor.

¿Alguién puede imaginar el fútbol sin las tecnologías actuales? O más aún, ¿la fórmula 1 sin todos esos análisis de datos que se llevan a cabo? Claro está que de ocurrir retrocederíamos muchos años.

2. LA EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA EN EL DEPORTE

Durante la historia el deporte ha ido evolucionando y a su vez introduciendo innovaciones tecnológicas, sobre todo, en estos últimos años debido al gran auge que experimentó el sector tecnológico.

Hubo un tiempo donde el deporte era considerado meramente una actividad social y de entretenimiento, llevando a un bajo porcentaje de persona a competir profesionalmente. No hace más de 20 años se fueron introduciendo innovaciones en distintos deportes.

2.1. Deportes y su respectiva tecnología

Uno de los primeros fue el **ojo de halcón** introducido en el **tenis** en 2006. Se trata de un software que permite visualizar de forma virtual el bote de la pelota con un error de 2-3 mm gracias a 10 cámaras situadas en la pista [1].

El **atletismo** y los **tacos de salida** (véase Fig. 1) cambiaron el estilo de salida en todas las carreras, aumentando el agarre en la salida y, por consiguiente, la velocidad. Además, estos tacos cuentan con unos sensores electrónicos para detectar las salidas antes de tiempo, es decir, salidas nulas.



Fig. 1. Tacos de salida en atletismo.

La **repetición instantánea** de jugadas polémicas se encuentra recientemente envuelta en multitud de polémicas, sobre todo en el fútbol (**VAR**). Polémicas creadas no por dicha tecnología, sino por el uso que se le da a esta.

Por otro lado, algunas tecnologías **no han perdurado** mucho tiempo implantadas. Como es el caso de los **bañadores de poliuretano** en natación. Implantados en 2007 y prohibidos en 2010 debido a la gran ventaja que aportaba a los nadadores ya que este componente no absorbe el agua, permitiendo una mayor flotabilidad y velocidad [2].

2.2. Diferentes campos en innovación deportiva

La tecnología se ha centrado en desarrollar diferentes ámbitos del deporte:

- **Equipamiento:** Se persigue una mayor eficiencia y resistencia de los materiales con algoritmos que buscan la perfección y optimización.
- **Arbitraje:** Ayuda a las decisiones tomadas por los árbitros, consiguiéndose un resultado más justo, o eso se intenta...
- **Seguridad:** Se enfoca en la protección de los deportistas para prevenir las lesiones más concurrentes en cada deporte.
- **Recuperación:** Optimizar la condición física aplicando tratamientos personalizados según el deporte y el propio deportista.
- **Entrenamiento:** Wearables, sensores y biométrica son el conjunto tecnológico esencial y más efectivo para mejorar las cualidades de los deportistas, y es bien sabido por todos ellos [3].

3. BIG DATA

3.1 ¿Qué es y cuales son sus características?

Big Data (Macrodatos en español) se refiere al conjunto de grandes cantidades de datos que se procesan y extraen para obtener información de ellos, y que tienen las siguientes características:

- **Volumen:** cantidad de datos generados.
- **Velocidad:** se refiere a los datos en movimiento.
- **Variedad:** tipo, naturaleza y formas en las que se registran los datos.
- **Veracidad:** calidad y fiabilidad de los datos capturados.
- **Valor:** los datos deben ser útiles y tener un valor real [4].

3.2 ¿Para qué sirve?

El Big Data nos sirve para obtener muchos datos, que convertiremos en información útil con el fin de mejorar algo. Son muchas las aplicaciones que tiene el Big Data hoy en día, pero todas ellas tienen en común el análisis de estos datos para una mejora en el ámbito que se está trabajando. Algunas disciplinas que se encargan de analizar esos datos son Machine Learning, Data Mining, Clustering, etc.

3.3 Big Data en el deporte

El origen de obtener datos estadísticos en el deporte se remonta al uso de papel y lápiz, donde Bill James fue uno de los pioneros analizando a los jugadores de béisbol [5].

Fue a partir de 2011 cuando dio el gran salto y se comenzó a informatizar, consiguiendo un gran volumen y velocidad de obtención de datos. Se estimó en 2015 que se pueden prevenir entre el 10 y 30 por ciento de las lesiones de los deportistas.

Actualmente, durante un evento deportivo se generan miles o millones de datos, y resulta imprescindible para poder obtener mejores resultados tanto a nivel colectivo como individual. Esto es posible, por ejemplo, gracias a SAP HANA, tecnología desarrollada por SAP, que se encarga de procesar la información en tiempo real y a una gran velocidad [6].

3.3.1 Big Data en Fórmula 1

Al margen de posibles debates sobre si la F1 es un deporte o no, desde 2014 se encuentra reconocida por el COI (Comité Olímpico Internacional) oficialmente como deporte.

El deporte automovilístico y en concreto la F1 es la cima de la tecnología. Se busca sacar el máximo partido a los monoplazas y es por ello por lo que se generan alrededor de 300Gb de datos en un fin de semana y unos 10Tb en una temporada completa, todo ello gracias a los 200-300 sensores que van integrados en cada uno de los coches. Son los ingenieros y analistas (Fig. 2) los que se encargan de ir analizando todos los datos que se obtienen del coche con la ayuda del propio piloto. Siendo una

labor crucial ya que hay que tomar decisiones en segundos y puede ser de "vida o muerte".

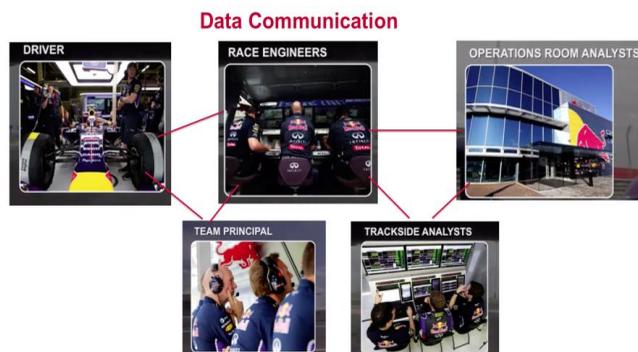


Fig. 2. Relación de la comunicación de datos

En 2017, la escudería Mercedes-AMG Petronas comenzó a usar la plataforma de análisis TIBCO [7][8]. Esta les ofrecía un software que les permitía maximizar sus opciones de victoria, optimizar la estrategia de carrera (Fig. 3), datos en tiempo real (Fig. 4), etc.

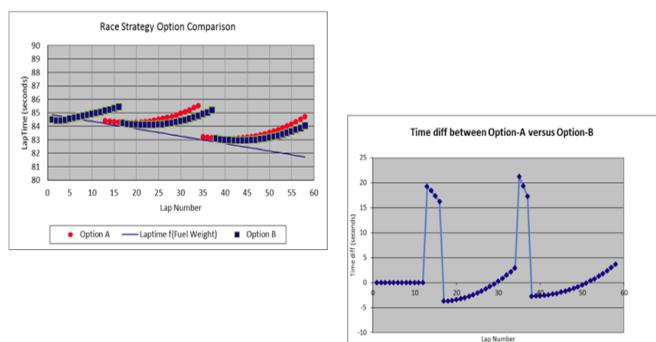


Fig. 3. Estrategia de carrera para un pit stop según la vuelta

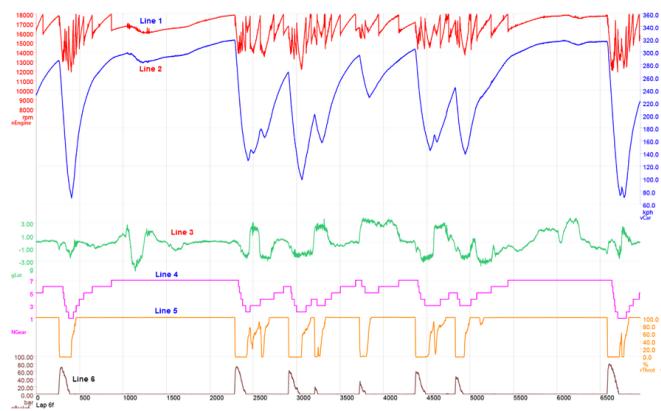


Fig. 4. Datos de rpm, velocidad, aceleración, acelerador y freno por vuelta

"No es obligatorio el uso del Big Data, pero sin él es imposible ganar carreras", comenta Matt Harris, responsable de IT de Mercedes. Un ejemplo lo encontramos en 2018, el piloto Bottas decía por radio que sufría un descenso de potencia durante unos milisegundos cuando pasaba por un puente de concreto. Ingenieros y analistas se pusieron manos a la obra y lo arreglaron. El problema era que el puente tenía un campo magnético que interfería con el sensor y afectaba a la potencia del monoplaza.

3.3.2 Big Data en Fútbol

En el deporte por excelencia del continente europeo también existe el big data, aunque necesitaríamos todos los partidos de una liga para considerarlo Big Data como tal, llegando a la cifra de 1,2 Petabyte de datos en La Liga de la temporada 2017-2018.

Debemos distinguir muy bien entre "eventing" y "tracking". El "eventing" son los propios eventos que suceden durante el partido ya sean pases, remates, goles, etc. Se realiza de forma manual. En cambio, el "tracking" es un sistema de seguimiento óptico cuya funcionalidad es obtener la posición de jugadores y pelota durante el transcurso del partido, y este se realiza de forma automática.



Fig. 5. Proceso de "eventing"

En cada liga de fútbol se "trackea" de una forma distinta. Centrándonos en la liga española, en todos los estadios de primera y segunda división hay 4 cámaras instaladas por La Liga. Estas cámaras mediante algoritmos de inteligencia artificial registran por segundo 25 XML, llamados Raw Data (Fig. 5), con el posicionamiento (x, y, z) del balón y de los jugadores, pero estos no tienen altura (z) de momento. Cada XML tiene un total de 23 registros, y que durante los 90 minutos se convierten en 135.000 ficheros XML, todo eso extrapolado a todos los partidos de todas las jornadas si se considera big data.

El proceso (véase Fig. 6) para llegar a mostrar gráficamente esos datos sería el siguiente:

1. Obtención de los archivos Raw Data en formato XML.
2. Postprocesamiento de los datos obtenidos, en la mayoría de los casos se realiza con python.
3. Obtención de un nuevo tipo de fichero más legible, por ejemplo, CSV.
4. Dar a nuestro fichero un enfoque estadístico usando R y obtener un excel donde solo resta graficarlo con un programa de inteligencia de negocio.
5. Por último, se realiza el grafismo con Power BI o Tableau.

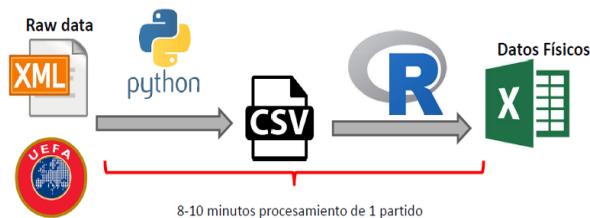


Fig. 5. Proceso de conversión de datos sin grafismo

Por otro lado, los equipos también usan métodos propios de geolocalización, son unos petos negros que se colocan debajo de la camiseta y sirven principalmente para medir la carga de los jugadores. En el caso del Real Betis Balompié su uso es principalmente para los procesos de readaptación tras sufrir algún tipo de lesión. Este es un proceso privado y cada equipo puede centrarse más en aspectos específicos.

Por último, debemos hacer mención también al aspecto subjetivo. ISF o IBM Watson Analytics se encargan de realizar informes de jugadores sobre su comportamiento, agresividad o gestos y de aplicar inteligencia artificial a los comentarios que se generan en las redes sociales, respectivamente. Este tipo de información suele ser de gran utilidad a la hora de salir al mercado en busca de nuevos fichajes para nuestro club [9].

5. CONCLUSIONES

Como hemos podido observar, el deporte y la tecnología tienen cada vez una relación más estrecha y que avanza a gran velocidad. Y es que la tecnología puede ser algo muy sencillo o algo bastante trabajoso, según el deporte al que queramos aplicarlo. En este aspecto, el deporte "rey" es la Fórmula1. Un deporte donde un "simple" coche nos proporciona tal volumen de información que se necesitan varias personas manejando potentes programas de sistemas de información. Incluso, hay otros deportes en los cuales esta labor no se ve directamente, incluso ni se menciona. Pero lo cierto es que durante el desarrollo del partido hay sensores, cámaras y profesionales trabajando para recopilar datos y estadísticas, además de la postproducción y del propio proceso de ETL (Extract Transform Load). Somos conscientes de que en F1 la tecnología es el motor del cambio y en fútbol es la conducción al cambio.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a Álvaro Arranz Ordóñez, analista deportivo de datos y big data del Real Betis Balompié, por su cordialidad y tiempo dedicado.

REFERENCIAS

- [1] ¿Cómo funciona el ojo de halcón en el tenis? <https://www.ertheo.com/blog/ojo-halcon-tenis-2/>
- [2] 11 inventos que revolucionaron el deporte <https://computerhoy.com/listas/life/11-inventos-tecnologicos-que-revolucionaron-deporte-44950?page=6>
- [3] Cómo se ha transformado el deporte con la tecnología. <http://www.impulsodigital.elmundo.es/sociedad-inteligente/como-se-ha-transformado-el-deporte-con-la-tecnologia>
- [4] Las 5 V's del Big Data. <https://www.datahack.es/cinco-v-big-data/R>. Nicole, "The Last Word on Decision Theory," *J. Computer Vision*, submitted for publication. (Pendiente de publicación)
- [5] Big Data en el deporte. <https://www.campusbigdata.com/big-data-blog/item/116-big-data-en-el-deporte>
- [6] La era del Big Data en el Deporte.

<http://www.expansion.com/economia-digital/2015/12/23/567ad9aaca47417e6a8b45b8.html>

- [7] Go Fast and Win. The Big Data Analytics of F1 Racing.
<https://www.datanami.com/2018/04/19/go-fast-and-win-the-big-data-analytics-of-f1-racing/>
- [8] Mercedes AMG-Petronas & TIBCO.
<https://www.tibco.com/formula-one-competitive-advantage>
- [9] Álvaro Arranz Ordóñez., comunicación personal, 2019.



Adrián Gil Gamboa es estudiante de segundo curso en el grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide en Sevilla.

IBM Watson

Pilar Fernández Pablos

Resumen — Este artículo recoge la información principal sobre la plataforma IBM Watson, origen, idea, desarrollo y sectores en los que interviene. Además, habla de la evolución de la tecnología con la computación cognitiva.

Palabras Claves — Computación Cognitiva, Inteligencia Artificial, Interacción, Medicina, Tecnología.

1. INTRODUCCIÓN

El avance tecnológico es exponencial, es decir, cada año se duplica. Se dice que en el año 2020 un procesador va a tener la misma capacidad y potencia que el cerebro humano, y que, alrededor del año 2050, un procesador va a tener la misma capacidad que todos los cerebros de toda la humanidad [1].

En este sentido, IBM desarrolla un nuevo proyecto: la plataforma Watson. Dicha plataforma se encuentra en la nube, donde una serie de ordenadores es capaz de entender el lenguaje natural humano, tanto hablado como escrito. También es capaz de procesar una serie de datos y hallar millones de conexiones internas entre ellos, además de aprender, que es lo que le diferencia frente a la inteligencia artificial ya existente.



Fig. 1. Logo IBM Watson

IBM Watson es una tecnología completamente diferente a todo lo anterior, porque más que forzar a las personas a pensar como un ordenador, interacciona de forma similar a ellas.

Cuando le haces una pregunta, Watson genera una hipótesis, proporciona una respuesta y un nivel de fiabilidad y, después, muestra los pasos que le han llevado a dar esa respuesta. En cierto modo, Watson está razonando, de tal manera que no programas Watson, sino que trabajas con él y él aprende a través de las interacciones, igual que nosotros.

Con cada experiencia se vuelve más inteligente y más rápido. Pero, además de aprender, Watson también puede enseñar [2].

Una nueva generación de médicos está ayudando a Watson a aprender el lenguaje de la medicina. Por su parte, Watson está ayudando a enseñar a los médicos, proporcionándoles posibles opciones de tratamiento.

La nube de software para desarrolladores de IBM ofrece a los vendedores de software y a los desarrolladores la tecnología y las herramientas que necesitan para beneficiarse de la capacidad cognitiva de Watson.

La nueva generación de solucionadores de problemas

aprenderá mucho más rápido con Watson y éste aprenderá mucho más rápido con nosotros.

2. IDEA, ORIGEN, DESARROLLO Y AYUDA A LA HUMANIDAD

2.1. Idea y Origen

Watson nació de la mente de Charles Lickel, un programador de software. La idea surgió cuando todo su equipo se encontraba de cena de empresa en un restaurante y, en un momento dado, estaban viendo Jeopardy!, un programa de preguntas y respuestas sobre cultura general. Esto le impactó a Lickel, por lo que pensó que podría trasladarlo al mundo informático proporcionando una máquina que respondiese a cuestionarios. Recibió la ayuda de varios compañeros, destacando al imprescindible David Ferrucci [3].

2.2. Desarrollo

Para concebir Watson primero había que diseñar su cerebro, por lo que IBM desarrolló DeepQA, una arquitectura software en paralelo que examinaba el lenguaje natural. Con este software se pudo crear una base de datos analizando tanto las pistas y los resultados de otros concursantes, como los propios datos que los investigadores insertaron en Watson.

Tras tres años, la primera versión de Watson estaba lista. DeepQA planteaba respuestas y preguntas, siguiendo el canon del juego, usando cientos de algoritmos, analizando qué información es relevante y cuál no. Entonces, otro conjunto de algoritmos crea una lista clasificada de respuestas con probabilidad de acierto y las puntúa de mejor a peor [4].

Fue aumentando su fiabilidad gracias a los antiguos competidores de Jeopardy! que se prestaron a examen. Además, Watson almacenó la información de 200 millones de webs. Sin embargo, este conocimiento no le otorgaba toda la confianza del mundo, ya que, en las primeras pruebas, Watson apenas era capaz de vencer a un niño de cinco años, por lo que Lickel estaba a punto de tirar la toalla. Pero la dirección de John Kelly dio un nuevo rumbo al proyecto y, a finales de 2010, Watson pasó a ganar el 70% de las partidas contra excampeones de Jeopardy!, dejando en evidencia a sus rivales. Watson se había convertido en una estrella mediática.

Watson siguió creciendo y actualmente es un 240%

más rápido que el mismo que venció al veterano Ken Jennings en Jeopardy!. Con sus capacidades puede servir a campos tan dispares como la banca, las empresas de telecomunicaciones, aseguradoras, etc. Y, cómo no, a la salud.

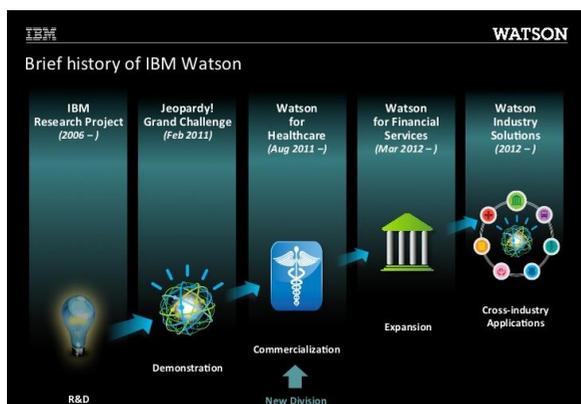


Fig. 2. Desarrollo de IBM Watson

2.3. Ayuda a la Humanidad

IBM diseñó un programa para colaborar en asistencia sanitaria, en colaboración con varias universidades científicas y farmacéuticas. Ayudaría a tomar decisiones sobre los tratamientos del cáncer y colaboraría en la elaboración de diagnósticos, ya que posee una gran base de datos idónea en el momento de identificar enfermedades.

En febrero de 2011, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center recibió en su plantilla a una 'porción' de Watson para su Departamento de Oncología [4].

3. SECTORES EN LOS QUE INTERVIENE WATSON

IBM Watson se utiliza como asesor y apoyo de los profesionales en su toma de decisiones (médicos, asesores financieros, profesionales del turismo, petróleo, agentes de seguros...). Es una herramienta muy útil en varios sectores. A continuación vamos a ver algunos de ellos [5].

3.1. Sector de la Salud

La clínica MD Anderson, el Instituto del Genoma de Nueva York y hospitales tan importantes como el Memorial Sloan-Kettering están utilizando IBM Watson para ayudar a los médicos a identificar nuevos tratamientos personalizados.

IBM y Medtronic están desarrollando una aplicación cognitiva que podrá predecir un episodio de hipoglucemia hasta tres horas antes de que suceda y, por tanto, mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

3.2. Sector Financiero

El banco ANZ Banking está utilizando IBM Watson como un ayudante cognitivo experto de los asesores de esta entidad. El objetivo final es que IBM Watson ayude a los profesionales de este banco a dar recomendaciones financieras más inteligentes y rápidas, dando paso a una experiencia de cliente sencilla, personalizada y basada en un conocimiento generado a partir del análisis de datos.

CaixaBank está utilizando una versión de IBM en es-

pañol.

3.3. Sector Educativo

Deakin University está trabajando con IBM Watson para desarrollar una aplicación que pueda funcionar como un asesor para los estudiantes sobre sus posibles alternativas académicas, futuros empleos, etc.

También se está explorando la posibilidad de que pueda ser utilizado como profesor virtual, como por ejemplo con Dino, el primer juguete cognitivo capaz de ir aprendiendo de las interacciones con los niños y ayudándoles en su aprendizaje.



Fig. 3. Dino

3.4. Sector del Ocio

MusicGeek es una aplicación enfocada a la música desarrollada por la empresa Decibel utilizando tecnología cognitiva IBM Watson. Esta aplicación ayuda a los usuarios a encontrar nueva música, hace recomendaciones de canciones, cantantes... Utiliza IBM Watson para encontrar en fuentes de información no estructurada nuevas tendencias que ayuden a ofrecer estas recomendaciones a sus usuarios.

3.5. Sector del Comercio

Otra aplicación de IBM Watson es Watson Trend, que fue capaz de anticipar lo que la gente iba a comprar en Navidades (los Legos de la nueva película de la saga de la Guerra de las Galaxias, las zapatillas de correr que previenen lesiones y la muñeca Hello Barbie, que mantiene conversaciones con el niño).

3.6. Sector del Medioambiente

Beijing Environmental Protection Bureau (EPB) está trabajando con IBM para crear el sistema más avanzado del mundo de predicción de la calidad del aire, que será capaz de predecir la contaminación kilómetro a kilómetro y con 72 horas de antelación, así como tendencias de contaminación diez días antes. Este sistema utiliza tecnología de aprendizaje de máquina.

4. EVOLUCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El avance en tecnología ha sido gigantesco en poco más de medio siglo de computación.

Todos los ordenadores se han construido basados en la arquitectura que diseñó Von Neumann, que lleva su propio nombre.

Gordon Moore estableció la famosa ley empírica, la ley de Moore, según la cual cada dos años se duplica el número de transistores en un circuito integrado. Todo esto está basado en la lógica y la física, donde residen varios de los problemas actuales:

- En la física → En una presentación sobre el esperado chip POWER8, el ponente hizo una broma al respecto: “he preguntado a los físicos y me han confirmado que la física no ha cambiado”. Y es que nos acercamos a la frontera del átomo y no es probable que la ley de Moore se siga cumpliendo.
- En la lógica → Hemos iniciado la tercera era de la computación. De las tabuladoras pasamos a los ordenadores programables y de ahí a la computación cognitiva. El esfuerzo de programar ordenadores es demasiado costoso, por lo que necesitamos otro paradigma, ordenadores que aprendan, computación cognitiva.

Pero, ¿dónde podemos aprender y en qué podemos inspirarnos? La respuesta está en la biología, en el mundo vivo.

La neurona es un dispositivo muy antiguo, base del sistema nervioso que apareció en la explosión cámbrica hace quinientos millones de años. Es un dispositivo lento comparado en un procesador actual, pero tiene una gran cantidad de ventajas, como la conectividad (el cerebro humano contiene 86.000.000.000 de neuronas que trabajan en paralelo de forma coordinada), el bajo consumo (consume apenas 20 vatios, lo que una bombilla pequeña) y la plasticidad (aprende).

De esta manera, hemos cambiado radicalmente la forma en la que constituíamos ordenadores y los usábamos, hemos vuelto la vista a esos sistemas biológicos entre los que nos encontramos. Basados en ellos, hemos comenzado a diseñar chips neurosinápticos, computación cognitiva y sistemas que aprenden, uno de los cuales describimos a lo largo de este artículo: Watson [6].

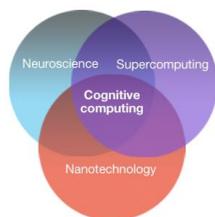


Fig. 4. Computación Cognitiva

6. CONCLUSIONES

- La tecnología no sustituye al humano.
- La tecnología ha sido creada por personas para personas.
- Los humanos no entienden la función exponencial.
- Los chatbots ganan al humano automático.
- Sin tecnología realmente es mucho más trabajo.
- No hay cliente, todos son clientes.
- La tecnología añade sentidos adicionales al cerebro humano [7].

REFERENCIAS

- [1] Futuro de la medicina: Proyecto IBM Watson. <http://www.youtube.com/watch?v=2yhf1qQFko> (Enlace web)
- [2] La reinención de la medicina. <https://www.youtube.com/watch?v=e5fc9onzolw> (Enlace web)
- [3] IBM WATSON <https://ibmwatson237.weebly.com/about.html> (Enlace web)
- [4] Qué es IBM Watson: esta es su historia. <https://www.mediatrends.es/a/119232/ibm-watson-que-es-inteligencia-artificial/> (Enlace web)
- [5] Dossier IBM Watson https://www-03.ibm.com/press/es/es/attachment/49310.wss?fileId=ATTA_CH_FILE1&fileName=Dossier%20IBM%20Watson.pdf (Enlace a pdf)
- [6] Bienvenidos a la computación cognitiva <https://www.ibm.com/blogs/think/es-es/2013/12/11/bienvenidos-computacion.cognitiva/> (Enlace web)
- [7] Conclusiones del Summit IBM Watson <https://blog.enzymeadvisinggroup.com/marketing-comercial/conclusiones-summit-ibm-watson-madrid-2017> (Enlace web)



Pilar Fernández Pablos comenzó sus estudios en el Grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide el pasado curso 2017/18. Actualmente continúa dicho grado como estudiante de segundo curso en la misma universidad.

Demencia: Importancia de la desprescripción de antipsicóticos.

Ana Belén Borrego Alcaide

Resumen— En el tratamiento de la demencia se utiliza como primera línea medidas no farmacológicas. Sin embargo, ante determinadas situaciones es necesario optar por un tratamiento farmacológico: antipsicóticos. Debido a que el consumo de estos medicamentos propicia acontecimientos desfavorables como caídas, accidentes cerebrovasculares, muerte, entre otros, hay que valorar distintas estrategias de desprescripción.

Palabras Claves— Alzheimer, Antipsicóticos, BPSD, Demencia, Desprescripción.



1. INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome clínico causado por múltiples etiologías. Habitualmente cursa con disfunción cerebral progresiva y difusa. Hay distintos subtipos que se caracterizan por la presencia de un cuadro clínico con síntomas comunes que difieren en su etiología, edad, forma de presentación, curso clínico y trastornos asociados [1].

Entre las demencias más frecuente encontramos la enfermedad del Alzheimer (EA). Esta se caracteriza por la presencia de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como la pérdida de sinapsis entre neuronas hipocampales y corticales, y una notable neurodegeneración. Esta enfermedad ha experimentado un notable aumento de casos debido a que la esperanza de vida cada vez es mayor [2].

Garre-Olmo [1] nos informa sobre la prevalencia de esta enfermedad haciendo alusión a un estudio epidemiológico. La enfermedad muestra un patrón de crecimiento exponencial con la edad y predominio del sexo femenino. No obstante, también se ha observado que la EA depende de una serie de factores de riesgo (demográficos, genéticos, patologías y estilos de vida) que, si son controlados, pueden disminuir la incidencia de esta patología en la población. Por ello, sería conveniente promover la educación sanitaria de manera que las nuevas generaciones opten por una vida más saludable abandonando hábitos tóxicos como el

tabaco, realizando una actividad física regular y llevando a cabo una dieta saludable.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Modificables	No modificables
Patologías: diabetes, obesidad, hipertensión, pérdida de audición, depresión	Demográficos: edad, sexo
Estilos de vida: tabaco, alcohol, actividad física, dieta, actividad intelectual, interacción sexual	Genéticos

2. TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS:

2.1. Tratamiento no farmacológico

La demencia es una enfermedad muy complicada de tratar. Los pacientes pueden experimentar al menos un síntoma comportamental o psicológico conocidos como BPSD (behavioural and psychological symptoms of dementia) cuya etiología es multifactorial. Estos también se conocen como síntomas neuropsiquiátricos [3]. Se pueden clasificar en 4 grupos:

- Psicosis: alucinaciones, irritabilidad, agitación y ansiedad.
- Síntomas psicomotores.

- Estado de ánimo: deshibición, euforia, síntomas depresivos.
- Síntomas innatos: alteración del apetito, del sueño y apatía.

Estos síntomas deben ser controlados con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, facilitando también sus cuidados. Como primera línea terapéutica se aconseja una terapia no farmacológica siempre y cuando los síntomas no sean graves y salvo situación de emergencia. Esta consiste en llevar a cabo una serie de hábitos y actividades favorables para el paciente como son [4]:

1. Hablar con un tono adecuado y mantener el contacto visual.
2. Evitar cualquier hiperestimulación que pueda provocar la agitación del paciente.
3. Realizar actividades que mantengan al paciente distraído, como paseos, pintura, escuchar música, etc.
4. Establecer pautas de rutina en cuanto a las comidas, ejercicio y baño.
5. Terapias de estimulación de la memoria y sensoriales. Intervenciones conductuales, masajes, terapia con animales, entre otros. Hay un programa de música personalizado que se esta volviendo de moda, llamado *Music & Memory* (M&M) el cual parece ayudar al paciente [5].

Este tipo de acciones, aunque parecen simples y algunas de ellas obvias, pueden mejorar notablemente el día a día del paciente.

2.2. Tratamiento farmacológico: antipsicóticos

El empleo de antipsicóticos es un asunto complejo que precisa de una valoración beneficio-riesgo previa, debido a que estos fármacos pueden producir graves complicaciones. De hecho, se ha visto que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, caídas e incluso pueden llegar a provocar la muerte, siendo el haloperidol el que mayor relación tiene con esta última [6], [7].

Tal y como se describe en el “Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias,

de la Junta de Andalucía”, el inicio del tratamiento debe establecerse en determinadas situaciones que se pueden resumir en [4]:

- Cuando la sintomatología es grave y no se puede controlar con medidas no farmacológicas u otros tratamientos.
- Cuando la gravedad de las alteraciones conductuales pueda concluir en situaciones de agitación o agresividad lo suficientemente severas como para ocasionar daño a sí mismo o a terceros. Es decir, cuando la situación llega a un punto insostenible, tanto que dificulta una buena relación del cuidador con el paciente de manera que se imposibilita la atención y el cuidado adecuadamente.

3. DESPRESCRIPCIÓN

La desprescripción es el proceso planificado y supervisado que consiste en reducir la dosis pautada o suspender su administración cuando pueda estar causando un daño al paciente o no esté proporcionando beneficios, con el objetivo de reducir la carga de tratamiento o el daño, manteniendo o mejorando la calidad de vida del paciente [8].

Para llevar a cabo la desprescripción se tienen en cuenta una serie de criterios [4]:

- No hay respuesta significativa después de 2-4 semanas.
- Hay un claro desequilibrio hacia los efectos secundarios.
- Si la respuesta es adecuada se debe intentar reducir o retirar el fármaco a los 4 meses del inicio, salvo que haya experimentado una recurrencia de los síntomas ante intentos previos de disminución gradual de la medicación.

Es recomendable hacer un seguimiento durante y tras la retirada para detectar posibles problemas. La reducción debe ser gradual, particularmente cuando el tratamiento ha sido prolongado, del 25-50% de la dosis cada 2 semanas [6],[7]. Se deben evaluar los sín-

tomas al menos una vez al mes durante la retirada y durante al menos 4 meses después de la interrupción.

Los fármacos antipsicóticos fueron seleccionados con prioridad para el desarrollo de guías de desprescripción debido al elevado riesgo de daño que presenta y su gran prevalencia de uso [7].

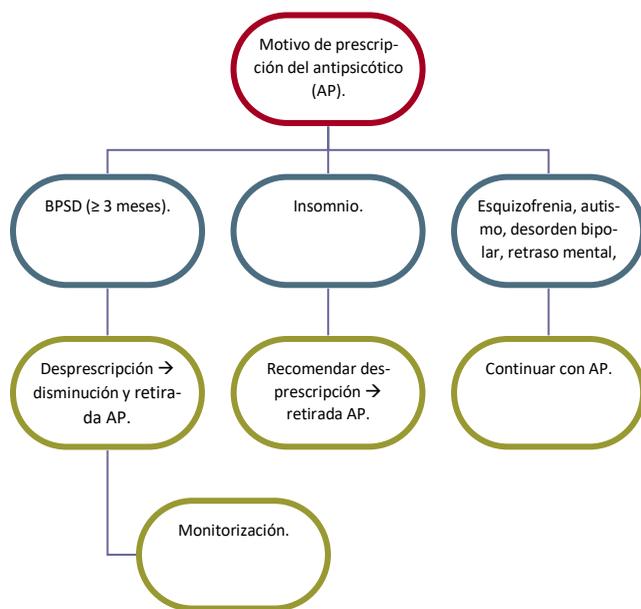


Fig. 1. Ejemplo algoritmo desprescripción [7].

4. PAPEL DEL PERSONAL FARMACÉUTICO

El personal farmacéutico tiene una función fundamental en las decisiones relacionadas con el medicamento. El farmacéutico hospitalario es el encargado de validar los tratamientos prescritos por el médico, atendiendo a las características individuales de cada paciente. Además, como experto del medicamento, tiene conocimientos de alertas sanitarias e información relacionada con el medicamento que puede servir de ayuda en la toma de decisiones. Aportando información respecto a las propiedades del fármaco, su farmacocinética y farmacodinamia, útiles a la hora de valorar una posible retirada de un medicamento. En consecuencia, parece claro que la figura farmacéutica tiene cabida en la decisión de desprescripción del fármaco. En farmacia comunitaria haciendo uso de la atención farmacéutica, sería posible conocer si el antipsicótico le está produciendo algún efecto adverso, si hay algún problema de adherencia, entre otros. Esto permite la inclusión del farmacéutico en la actuación conjunta de todos los profesionales sanitarios para el beneficio del paciente.

5. CONCLUSIONES

La desprescripción puede llegar a ser una tarea ardua, pero muy necesaria. Una desprescripción adecuada en el momento indicado es tanto o incluso más importante que una correcta prescripción. En el ámbito de los fármacos psicótrópicos, una correcta desprescripción en la demencia podría mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyendo la probabilidad de padecer o exacerbar efectos adversos, disminuyendo también el riesgo de morbi-mortalidad.

Por todo ello, sería conveniente protocolizar una herramienta para la desprescripción de antipsicóticos que cumplan los criterios expuestos anteriormente. Sería necesario más evidencia sobre como afectaría la retirada de antipsicóticos en los distintos pacientes, por lo que es interesante mayor número de estudios para comprobar la eficacia de su discontinuación en personas mayores con demencia.

REFERENCIAS

- [1] J. Garre-olmo, "Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias," *Rev Neurol*, vol. 66, no. 11, pp. 377–386, 2018.
- [2] M. Medina Padilla, J. Arriba-Enríquez, A. Flores Junquera, A. Frontera Sánchez, and S. Valero Rodríguez, "Informe Anual 2017.," 2018.
- [3] E. Antifeau, H. Cook, E. Drance, A. Felzmann, M. Hazel, and T. Janz, "Best Practice Guideline for Accommodating and Managing Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Residential Care," *Http://Www.Health.Gov.Bc.Ca/*, p. 16 p., 2012.
- [4] Servicio Andaluz de Salud. Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias. Junta de Andalucía 2018.
- [5] R. W. Schroeder *et al.*, "An Individualized Music-Based Intervention for Acute Neuropsychiatric Symptoms in Hospitalized Older Adults With Cognitive Impairment: A Prospective, Controlled, Nonrandomized Trial," *Gerontol. Geriatr. Med.*, vol. 4, p. 1-9, 2018.
- [6] P. Tenni and D. Dunbabin, "A guide to deprescribing antipsychotics," pp. 1–4, 2016.
- [7] L. M. Bjerre *et al.*, "Deprescribing antipsychotics for symptoms of dementia and insomnia," vol. 64, pp. 17–27, 2018.
- [8] C. Fernández Oropesa, "Prescripción y desprescripción de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia (2)," no. 1, pp. 1–5, 2018.

Ana Belén Borrego Alcaide. Estudiante del Grado de Farmacia en la Universidad de Sevilla, España.



Omomyc, un nuevo aliado en la lucha contra el cáncer

Daniel Díaz Roblizo

Resumen — MYC es un factor de transcripción que se encuentra frecuentemente desregulado en células cancerígenas, por lo tanto, es una importante diana en la terapia oncogénica. Desafortunadamente, aún no existe ningún inhibidor específico de MYC clínicamente validado. Sin embargo, recientemente se ha testado un fármaco, el Omomyc, con eficacia, tanto *in vitro* como *in vivo*, para dirigirse específicamente contra MYC e inhibir la función anómala que éste presenta en múltiples tumores. En el presente artículo se mostrarán los distintos estudios que demuestran dicha eficacia en la fase preclínica. No obstante, aunque su eficacia aún ha de ser testada en la fase de ensayos clínicos, el Omomyc arroja esperanza de cara al desarrollo de un fármaco inhibidor clínicamente viable de MYC, y, por ende, al desarrollo de una potente terapia oncogénica.

Palabras Claves — Omomyc, MYC, MAX, NSCLC, Paclitaxel.



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer supone una de las principales causas de morbi-mortalidad del planeta, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, de la OMS). Desgraciadamente, se estima que en los próximos años el número de casos nuevos aumente un 70%, alcanzándose, por tanto, los 24 millones de casos en el año 2035 [1].

En la mayoría de los cánceres, la actividad del factor de transcripción MYC se encuentra desregulada. Se trata de un factor de transcripción que dirige múltiples programas, tanto intracelulares como extracelulares, entre los que se encuentran la proliferación, metabolismo, apoptosis y la regulación del sistema inmune [2]. Para su correcto funcionamiento, este factor de transcripción requiere la heterodimerización con un factor X asociado a MYC (MAX, por sus siglas en inglés) y la posterior unión de este heterodímero con la secuencia potenciadora de la transcripción de sus genes diana, la cual se trata del elemento CACGTG (E-box) o de alguna variante de éste. Esta unión se produce mediante el dominio básico hélice-vuelta-hélice cremallera de leucina (b-HLH-LZ) [3], permitiendo la transcripción de los genes diana de MYC. Dicha transcripción inducida por MYC en adultos sanos se encuentra estrechamente regulada y se restringe a tejidos proliferativos. Es por ello por lo que la desregulación de esta actividad, traducida en una mayor actividad

adaberrante, es causa de múltiples cánceres y se correlaciona con la agresividad de dicha enfermedad; presentando, por tanto, un papel crucial en la tumorigénesis y en el mantenimiento del tumor [4]. Esta desregulación generalmente se produce como consecuencia de la amplificación del gen MYC, translocación de éste aguas abajo de promotores fuertes, expresión constitutiva debida a señales que actúan aguas arriba del gen, o por un incorrecto plegamiento de la proteína.

Por esta razón, MYC se erige como una diana terapéutica en la mayoría de los cánceres. Sin embargo, aún no existe ningún inhibidor específico de MYC clínicamente validado. Esto se debe a las 4 grandes dificultades que el diseño de un inhibidor de MYC presenta: efectos adversos de la inhibición completa de MYC; dificultad de llegar hasta MYC, dado que se encuentra en el núcleo celular; la familia proteica MYC incluye tres proteínas diferentes (c-MYC, N-MYC y L-MYC), las cuales en ciertas condiciones presentan una función redundante; se trata de una enzima que carece de un sitio activo, lo que dificulta especialmente el diseño de un inhibidor específico y eficientemente vectorizado hacia MYC.

Prueba de ello es el intento, sin éxito, de múltiples inhibidores de la función de MYC. Entre éstos se encuentran inhibidores directos de la expresión de MYC (oligonucleótidos antisentido, siRNA, estabilizadores de cuádruple-G); inhibidores del heterodímero MYC/MAX; inhibidores de la interacción del heterodímero MYC/MAX con secuencias reguladoras de ADN; inhibi-

dores indirectos de MYC basados en el bloqueo de la transcripción de MYC, de la traducción del ARNm de MYC o de factores reguladores de la estabilidad de la proteína MYC; entre otros (Figura 1). Este fracaso se debe, respectivamente, a diversas razones como: el éxito de algunos de estos inhibidores *in vitro*, pero no *in vivo*; el éxito de la supresión de la actividad de MYC únicamente en algunos contextos celulares; así como por otras razones que se desconocen [5].

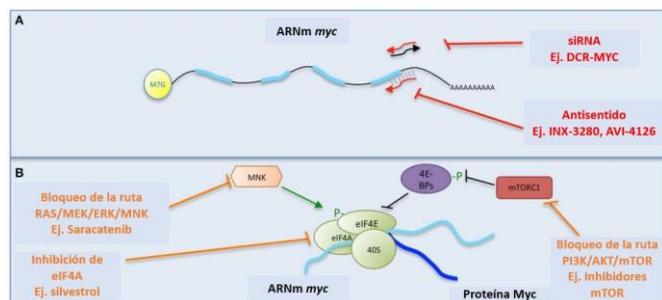


Fig. 1. Esquema de algunas estrategias dirigidas a la inhibición de la actividad de MYC. En (A) se recogen ejemplos de inhibidores que causan la degradación del ARNm de MYC. En (B) se indican ejemplos de inhibidores de la traducción de MYC. Modificado de Whitfield et al., 2017 [5].

No obstante, en 2019 Beaulieu et al. [6] han testado con éxito, en la fase de ensayos preclínica, el fármaco Omomyc. Se trata de una mini-proteína que actúa como un mutante dominante negativo, es decir, se trata de una forma alterada de MYC que inhibe de modo dominante la función de ésta. Omomyc presenta 4 mutaciones en el dominio de dimerización de MYC, en su motivo cremallera de leucina, las cuales alteran la especificidad de dimerización del Omomyc y, por ende, impiden la unión de todos los miembros de la familia MYC a sus promotores diana. Hasta la fecha, la mini-proteína Omomyc se consideraba de gran tamaño para su liberación intracelular correcta [7]. Sin embargo, Omomyc presenta una región helicoidal anfipática básica, es decir, una característica recurrente de los péptidos con capacidad para penetrar células (CPPs) [8] que le permite penetrar por sí mismo las células. Prueba de ello es el éxito que ha demostrado en grupos de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), tanto *in vitro* como *in vivo*, donde el gen MYC se encuentra amplificado en un 30% de los casos [9]. La eficacia de este nuevo fármaco en este tipo de tumor, uno de los que, tanto en hombres como en mujeres, causa un mayor número de muertes [1], de manera específica y sin efectos adversos en los tejidos que

no son diana, abre la puerta a una esperanzadora terapia oncogénica independiente del tejido de origen.

2. MECANISMO DE ACCIÓN DEL OMOMYC

2.1. Ensayos *in vitro*

La mini-proteína Omomyc en estado purificado presenta una alta afinidad por MAX y por las secuencias reguladoras de ADN E-box. A concentraciones y temperaturas fisiológicas, la mini-proteína Omomyc forma homodímero Omomyc, pero también presenta potencial como para actuar como un heterodímero MYC/Omomyc capaz de secuestrar a MYC del ADN, así como para actuar como un heterodímero MAX/Omomyc que competitivamente desplace a MYC de sus genes diana. Prueba de ello son los resultados arrojados por la aplicación del dicroísmo circular (CD) *in vitro*, donde, en ausencia de ADN, el heterodímero c-Myc/Omomyc resulta termodinámicamente estable y muestra unos niveles de señal superiores a los del homodímero Omomyc (Figura 2A). Además, en presencia de Max, el heterodímero Max/Omomyc, presenta estabilidad termodinámica y también unos niveles de señal superiores a los del homodímero Omomyc (Figura 2 C). A su vez, el análisis, en presencia de secuencias E-box, de la pérdida de señal de la mezcla equimolar de c-Myc/Omomyc (Figura 2B) y Max/Omomyc (Figura 2D), respectivamente, demostró que el heterodímero Max/Omomyc era la forma predominante unida al ADN. Lo que, a su vez, pone de manifiesto la potencial capacidad de Omomyc de impedir la unión de MYC a sus secuencias diana.

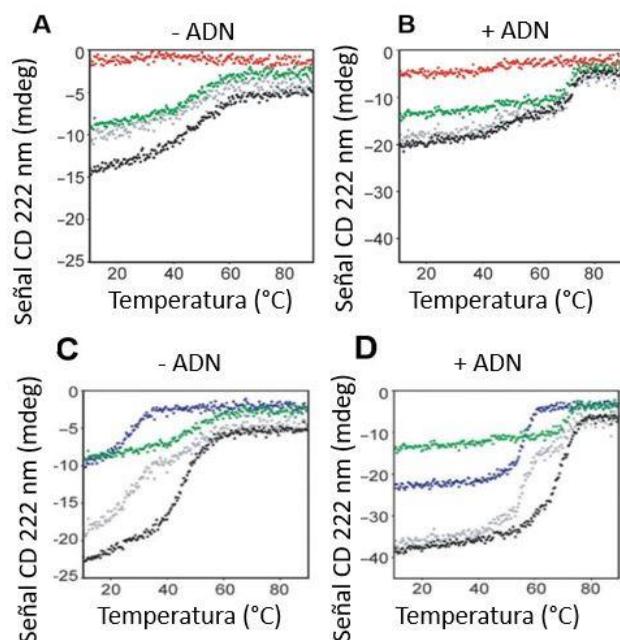


Fig. 2. Análisis de la interacción del Omomyc con c-Myc y Max *in vitro*. En la Fig. 2A y B: en rojo se aprecia el espectro CD del c-Myc, en verde el correspondiente al Omomyc, en gris la suma correspondiente a los espectros anteriores, y en negro la correspondiente al heterodímero c-Myc/Omomyc. En la Fig. 2C y D: en azul se aprecia el espectro CD correspondiente a Max, en verde el correspondiente a Omomyc, en gris la suma correspondiente a los espectros anteriores, y en negro la correspondiente al heterodímero Max/Omomyc. Modificado de Beaulieu et al., 2019 [6].

Esta mini-proteína Omomyc se trata de un pequeño péptido capaz de atravesar las membranas celulares y de este modo llegar al interior de las células diana. Una de sus grandes ventajas es que esta internalización la logra a concentraciones tan bajas como $0,32 \mu\text{M}$ en cada línea celular sobre la que se ha ensayado [6]. Los métodos específicos de internalización parece que varían entre distintas líneas celulares ensayadas. Prueba de ello es el diferente efecto que producen distintos inhibidores de endocitosis aplicados a dichas líneas, respectivamente, con anterioridad a la incubación del Omomyc con éstas. Un ejemplo de cómo afectan las distintas líneas celulares al método de internalización del Omomyc pueden ser las líneas con mutaciones en el gen *KRas*, ya que éstas presentan una macropinocitosis incrementada [10], que podría hacerlas especialmente permeables al Omomyc.

Una vez internalizado en la célula diana, Omomyc es capaz de inhibir de manera efectiva la expresión de los genes dianas de MYC en las tres líneas celulares testadas por Beaulieu et al. (H1299, H1975 y A549) (Figura 3). De esta manera, Omomyc consigue inhibir múltiples programas dependientes de la actividad de MYC en estas

células sobre las que actúa, como programas relacionados con la biogénesis de ARN, metabolismo celular y ciclo celular. Además, genes asociados con prognosis en cáncer de pulmón fueron inhibidos, lo que pone de manifiesto el potencial papel de Omomyc en la inhibición del rol que cumple MYC en la transformación y mantenimiento de tumores.

Así mismo, Omomyc no fue capaz de inhibir a grupos de genes que codifican para otros factores de transcripción implicados en la fisiopatología del cáncer de pulmón, como *ARNT*, *NFY* o *SMAD4*, entre otros; lo que sugiere la especificidad de la mini-proteína Omomyc con respecto a su diana MYC.

2.2. Ensayos *in vivo*

La eficacia del Omomyc *in vivo* ha sido testada en el modelo de ratón *KRasLSL-G12D/+* con adenocarcinoma de pulmón inducido [11]. Uno de los resultados más prometedores en relación a este nuevo fármaco es la gran especificidad que presenta por la regiones tumorales, si bien es cierto que el mecanismo por el cual es capaz de discernir de manera tan eficaz los tejidos tumorales de los normales se desconocen a día de hoy. Una de las hipótesis en relación a este aspecto es que la vascularidad anormal de los tejidos tumorales puede favorecer la llegada del Omomyc, así como el incremento de macropinocitosis que caracteriza a los tumores inducidos por el oncogén *KRas* [10], como se comentó en el apartado anterior.

Una vez testada la eficacia del Omomyc en alcanzar su tejido diana, se analizó su impacto terapéutico en los mismos modelos murinos empleados. Omomyc logró reducir, tanto con los tratamientos de 3 días como con los de una semana, la presencia del marcador de proliferación celular Ki67 característico del tejido tumoral. Además, el tratamiento de 3 días fue suficiente para alterar el perfil transcripcional de los tumores del pulmón, mediante la inhibición de la expresión de los genes inducida por MYC, así como otro grupo de genes relacionados con la fisiopatología del adenocarcinoma de pulmón.

Dicha inhibición de la progresión tumoral seguía dándose a las 4 semanas de tratamiento (basado en la administración del fármaco 3 veces por semana) y a un

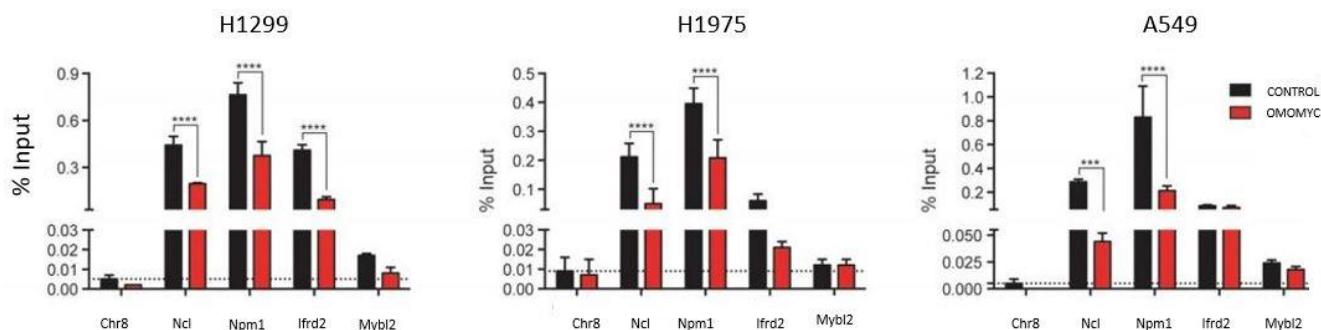


Fig. 3. Inhibición de la unión de MYC a los promotores de sus genes diana e inhibición de su regulación transcripcional. Se muestran los resultados de la inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y q-PCR (*quantitative polymerase chain reaction*) realizada a partir de las líneas H1299, H1975 y A549, 72 horas después de ser tratadas con 12,8 μ M de Omomyc (rojo) o no serlo (negro) en regiones próximas a las secuencias diana de MYC. Se observa una disminución significativa, en estas regiones, de la presencia de MYC en las células tratadas con Omomyc con respecto a las células control [6].

ritmo esperanzador. De hecho, los tumores de los ratones tratados no mostraron ninguna progresión, viéndose además su tamaño reducido, mientras que los ratones controles presentaban más del doble de tamaño (Figura 4). Es decir, esto sugiere que el Omomyc no solo tiene un efecto citostático, sino que también tiene efecto antiproliferativo y presenta efectos proapoptóticos, lo cual fue corroborado por inmunotinción [6]. En concreto, los ratones tratados mostraron caspasa 3 activa, así como el reclutamiento de linfocitos T especialmente en el sitio del tumor; lo que sugiere, además, una posible contribución inmune de la mini-proteína Omomyc.

Así mismo, no se observaron efectos deletéreos ni pérdida de peso en los ratones tratados en ningún momento de los 28 días de tratamiento, lo que erige a Omomyc como un prometedor fármaco antitumoral.

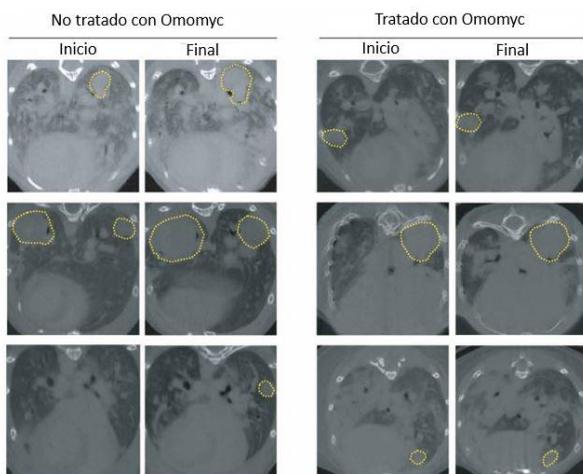


Fig. 4. Imágenes obtenidas por tomografía axial computarizada de cada grupo de modelo murino KRasLSL-G12D/+ con tumores de pulmón inducidos, al principio del tratamiento con Omomyc (Inicio) y al final del mismo (Final), así como de los modelos no tratados con Omomyc. Los tumores se encuentran localizados mediante círculos amarillos. Se aprecia que, en los ratones no tratados, el tamaño de los tumores se ve incrementado, mientras que, en los ratones tratados, los tumores no proliferan e incluso llegan a reducir su tamaño en algún caso. Modificado de Beaulieu et al., 2019 [6].

3. MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DEL OMOMYC

La dosis aplicada a los modelos murinos KRasLSL-G12D/+ con adenocarcinoma de pulmón inducido, en los cuales el Omomyc ha presentado un eficaz efecto antitumoral, es de 2,6 mg/kg. A su vez, la forma de aplicación con la que ha tenido éxito ha sido tanto intranasal como intravenosa.

Por otro lado, si bien es cierto que el Omomyc ha demostrado una mayor eficacia antitumoral en ratones con tumores H1975 con mutación en los oncogenes *EGFR*, *PI3K* y *P53*, con respecto a otro fármacos antitumorales, como el agente estabilizador de microtúbulos paclitaxel; la administración combinada de ambos fármacos ha demostrado una mayor eficacia antitumoral a la presentada por ambos en solitario (Figura 5A). De hecho, esta combinación ha conseguido incluso eliminar, casi de manera completa, el crecimiento del tumor inducido y, a su vez, una supervivencia más prolongada de los ratones tratados (Figura 5B). Además, tras la aplicación de dicho tratamiento combinado, no se observaron efectos adversos. Seguía habiendo efecto antiproliferativo de cada régimen terapéutico y un incremento de los efectos proapoptóticos. Esto pone de manifiesto, el gran potencial del fármaco Omomyc en combinación con otros fármacos antitumorales.

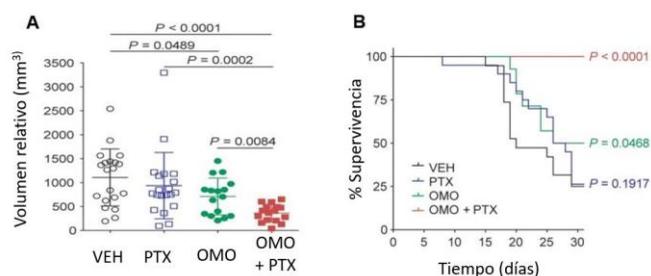


Fig. 5. Tratamiento intravenoso de Omomyc (OMO) en combinación con paclitaxel (PTX). En la Fig. 5A se representa el volumen del tumor al final del tratamiento (a los 30 días de iniciarse) y en la Fig. 5B se representa una curva de supervivencia Kaplan-Meier. Modificado de Beaulieu et al., 2019 [6].

4. CONCLUSIONES

MYC se encuentra frecuentemente desregulado en cáncer, por lo tanto, es una importante diana en la terapia oncogénica. Por primera vez, se ha testado un fármaco, el Omomyc, con eficacia, tanto *in vitro* como *in vivo*, para dirigirse específicamente contra MYC e inhibir la función anómala que éste presenta en múltiples tumores. Omomyc lo consigue mediante el impedimento de la heterodimerización del complejo MYC/MAX, vía secuestro de alguno de los dos componentes, y/o mediante el impedimento de la unión de MYC a ADN, esto último en forma de competidor inactivo, tanto como homodímero como heterodímero junto a MAX.

Además, dicha inhibición la realiza con una gran especificidad, es decir, sin alterar otros programas transcripcionales ni, por ende, generar efectos adversos en los tejidos sanos. Lo cual, a su vez, es capaz de realizarlo a una baja concentración y a partir de la internalización en las células diana que por sí sola, la mini-proteína Omomyc, es capaz de realizar. Así mismo, la combinación con otros fármacos antitumorales presenta un efecto inhibitor de la proliferación oncogénica aún más potente.

Todo esto, erige al Omomyc como una seria amenaza para una amplia gama de tipos de tumores, dado el importante papel que en muchos de éstos cumple su diana, MYC. De esta manera, aunque no se debe olvidar que la eficacia de este fármaco aún solo ha tenido éxito en la fase preclínica, el Omomyc arroja esperanza de cara al desarrollo de un fármaco inhibidor clínicamente viable de MYC, y, por ende, al desarrollo de una potente terapia oncogénica.

REFERENCIAS

- [1] Recuperado de:
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_d_el_cancer_en_Esp_2017.pdf
- [2] Casey, S.C., Tong, L., Li, Y., et al. (2016). MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*, 352, 227-231.
- [3] Blackwood, E.M., Eisenman, R.N. (1991). Max: A helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with Myc. *Science*, 251, 1211-1217.
- [4] Lee, K.S., Kwak, Y., Nam, K.H., et al. (2015). C-MYC copy-number gain is an independent prognostic factor in patients with colorectal cancer. *PLOS ONE*, 10, e0139727.
- [5] Whitfield, J.R., Beaulieu, M.E., Soucek, L. (2017). Strategies to inhibit myc and their clinical applicability. *Front. Cell Dev. Biol.*, 5, 10.
- [6] Beaulieu, M.E., Jauset, T., Massó-Vallés, D., et al. (2019). Intrinsic cell-penetrating activity propels Omomyc from proof of concept to viable anti-MYC therapy. *Science Translational Medicine*, 11, eaar5012.

- [7] Montagne, M., Beaudoin, N., Lavoie, C.L., et al. (2012). The max b-HLH-LZ can transduce into cells and inhibit c-Myc transcriptional activities. *PLOS ONE*, 7, e32172.
- [8] Koren, E., Torchilin, V.P. (2012). Cell-penetrating peptides: Breaking through to the other side. *Trends Mol. Med.*, 18, 385-393.
- [9] Capuzzo, F., Varella-Garcia, M., Rossi, E., et al. (2015). MYC and EIF3H coamplification significantly improve response and survival of non-small cell lung cancer patients (NSCLC) treated with gefinitib. *J. Thorac. Oncol.*, 4, 472-478.
- [10] Commisso, C., Davidson, S.M., Soydaner-Azeloglu, R.G., et al. (2013). Macropinocytosis of protein is an aminoacid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*, 497, 633-637.
- [11] Jackson, E.L. (2001). Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K-ras. *Genes Dev.*, 15, 3243-3248.



Daniel Díaz Roblizo, recibió el título de Graduado en Biología por la Universidad de Sevilla en 2018. Actualmente es estudiante del primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria impartido por la Universidad Pablo de Olavide, especializándose en la rama de Nuevos Fármacos.

CRISPR-Chip, ¿adiós definitivo a la amplificación para detectar genes diana?

Daniel Díaz Roblizo y Francisco José López Félix

Resumen — La detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos presentes en el genoma se ha convertido en una poderosa técnica de diagnóstico en las últimas décadas, debido al hallazgo de nuevos marcadores genéticos característicos de ciertas enfermedades. Los métodos de detección más usados a día de hoy requieren de equipamiento costoso y voluminoso, además de una previa amplificación del ADN muestreado, que alarga el tiempo de obtención de los resultados. Sin embargo, recientemente se ha desarrollado el CRISPR-Chip, un nuevo biosensor capaz de detectar secuencias específicas de nucleótidos en el genoma humano sin la necesidad de amplificar y en menos de 15 minutos, ya que cuenta con una sensibilidad de 1,7 femtomoles. Se trata de un transistor de efecto de campo basado en grafeno que aglutina la sensibilidad de este nanomaterial y la especificidad que otorga la capacidad de direccionamiento de la tecnología de repeticiones palindrómicas cortas (CRISPR, por sus siglas en inglés) mediante la proteína Cas9, desactivada catalíticamente y asociada a un ARN guía que la conduce específicamente a la secuencia de nucleótidos a detectar. De este modo, este nuevo biosensor, aún objeto de optimización, promete erigirse como un método de diagnóstico más rápido y barato que facilite en el ámbito clínico la detección de ciertas enfermedades.

Palabras Claves — Biosensor, CRISPR-Cas9, Distrofia Muscular de Duchenne, Grafeno, PCR.



1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el uso de la secuenciación del genoma completo (WGS) ha permitido la identificación de múltiples biomarcadores genéticos asociados a diversas patologías. Esto ha propiciado el desarrollo de nuevas herramientas moleculares cuyo fin es la detección de secuencias de ácidos nucleicos de interés [1], [2]; así como un mayor interés en la optimización de las técnicas ya existentes [3], dado que éstas en conjunción con los nuevos biomarcadores hallados suponen una mejora de los métodos diagnósticos existentes y abren la puerta a la medicina personalizada. Es decir, facilitan la detección de ciertas enfermedades en un paciente o el riesgo de padecerla en un futuro y, por ende, incrementa las posibilidades de superación de dichas enfermedades.

Recientemente el desarrollo de nuevos métodos de detección de ácidos nucleicos se ha cimentado en la revolucionaria tecnología CRISPR-Cas con objeto de mejorar las herramientas moleculares convencionales que abogan por dicho fin. Uno de ellos es la metodología SHERLOCK [1]. Esta metodología desarrollada en 2017 se basa en la conducción de la nucleasa Cas13a, mediante un ARN guía, hacia una secuencia de ARN diana con objeto de generar una señal fluorescente tras la hibridación entre el complejo Cas13a y dicha secuencia, previa amplificación de la secuencia diana por medio de la técnica recombinasa y polimerasa (RPA). Otra de estas nuevas metodologías, la metodología HOLMES, se desarrolló poco después. En 2018, Li et al. [2], desarrollaron esta nueva técnica que, a diferencia de la metodología SHERLOCK, emplea una nucleasa Cas12a que no requiere la necesidad de

conversión de ADN en ARN para detectar secuencias de ADN diana. Si bien es cierto que ambas metodologías se basan en un ARN guía fácilmente programable para mediar la detección de la secuencia diana, en ambos casos, al igual que con los métodos tradicionales de detección de ácidos nucleicos, se requiere de una previa amplificación de la secuencia diana.

Por lo tanto, estas nuevas metodologías de detección de secuencias de ácidos nucleicos de interés, así como las técnicas convencionales, siguen requiriendo mucho tiempo y son costosas de usar. Éstas requieren múltiples reacciones y reactivos, personal preparado y una instrumentación compleja como, en algunos casos, componentes ópticos que son caros y de gran tamaño, lo que dificulta la expansión de estas técnicas de detección en el ámbito clínico y, por ende, el avance de la prometedora medicina personalizada.

No obstante, en 2019 Hajian et al. [4] han logrado desarrollar un nuevo biosensor denominado CRISPR-Chip que aúna la tecnología CRISPR-Cas9 con el nanomaterial grafeno y que se erige como un dispositivo integrador que supera gran parte de las barreras actuales en este campo. Es decir, este biosensor combina la capacidad selectiva del sistema CRISPR-Cas9 con la potente sensibilidad del grafeno, lo que le otorga la capacidad de realizar una fácil, rápida y selectiva detección de la secuencia diana contenida en la muestra de ácidos nucleicos de interés sin necesidad de una previa amplificación de ésta. Su éxito ya es una realidad, ya que ha permitido la detección eficaz de casos de distrofia muscular de Duchenne (DMD), una enfermedad hereditaria con herencia de tipo recesiva y ligada al cromosoma X. Por tanto, dado que además se trata de un dispositivo móvil, estamos ante un

biosensor que promete revolucionar el campo de la medicina diagnóstica mediante la simplificación y comodidad que aporta.

2. ¿CÓMO FUNCIONA EL CRISPR-CHIP?

El CRISPR-Chip es un transistor de efecto de campo (gFET) compuesto por un sistema de tres terminales y un canal. Estos tres terminales consisten en un electrodo de fuente, un electrodo de drenaje y otro de puerta líquida, respectivamente. Así mismo, el canal consiste en un canal de grafeno, un nanomaterial muy sensible a la adsorción y a la interacción de las moléculas cargadas en su superficie, y que, por ende, presenta una capacidad conductora muy susceptible a cambios en el campo eléctrico [5], que lo hace ideal como canal emplazado entre los electrodos de fuente y drenaje del CRISPR-Chip (Figura 1). Los cambios en la conductividad de este canal se producen en función del campo eléctrico, y son los que hacen variar los flujos de corriente eléctrica que permiten discernir entre la presencia o ausencia de la secuencia de ácidos nucleicos de interés en la muestra analizada.

Para ello, sobre el grafeno se encuentran adheridos varios complejos CRISPR-cas9, caracterizados por la presencia de un ARN guía, complementario a la secuencia que se quiere detectar, que conduce al otro elemento del complejo, una nucleasa Cas9 cuya capacidad catalítica está desactivada (Cas9d), hacia dicha secuencia [6]. Esto permite la hibridación entre dicho ARN guía y la secuencia de interés y, por ende, la modulación de las características eléctricas del transistor y el consecuente cambio en la intensidad de la corriente que pasa por el canal, que es lo que permite en última instancia el reconocimiento de secuencias específicas en el genoma. Además, esta hibridación entre el ARN guía y la secuencia de ácidos nucleicos de interés cargada negativamente no solo causa un cambio en la conductividad del canal, sino que también desencadena la formación de una capa permeable de iones sobre la superficie del grafeno [4]. Esto genera una diferencia de concentración de iones entre la solución de la muestra y la capa permeable que, a su vez, genera un potencial de Donnan-Gibbs [7] que desencadena la alteración del campo eléctrico entre los electrodos de fuente y el de puerta líquida, lo que resulta en una modulación adicional de la corriente del canal de grafeno. Esto permite una detección muy fina, más allá de la longitud de cribado de Debye, es decir, sobrepasar la distancia sobre la cual puede ocurrir una separación significativa de carga.

Por otro lado, el electrodo de puerta líquida se encuentra en contacto con la muestra de ácidos nucleicos a analizar y tiene una importancia capital, ya que el voltaje aplicado en este electrodo controla la corriente eléctrica que fluye a través del canal entre el electrodo de fuente y el de drenaje.

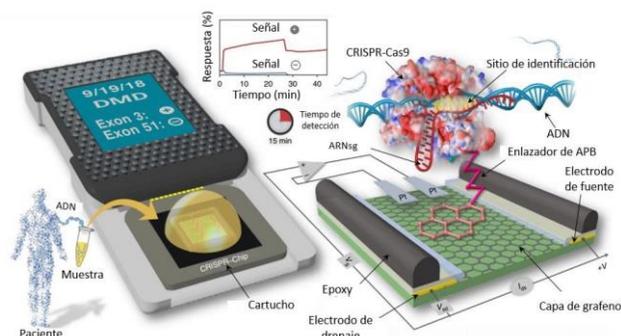


Fig. 1. Esquema del dispositivo CRISPR-Chip. Modificado de Hajian et al., 2019 [4].

Por último, el sensor que se ocupa de interpretar la respuesta dada por el Chip mide la intensidad de corriente existente entre los electrodos de fuente y de drenaje, y en base a ésta establece un porcentaje de respuesta de los complejos CRISPR-Cas9d hacia la muestra analizada. En concreto, el porcentaje es calculado atendiendo a la intensidad tras la adición de la muestra a analizar y a la intensidad obtenida tras la adición del tampón de ensayo tras la calibración del Chip. Estas mediciones se realizan tras la incubación a 37 °C del Chip con la muestra y tras un lavado con una solución de cloruro de magnesio que elimina todo el ADN no unido específicamente a los complejos CRISPR-Cas9d. Un mayor porcentaje de respuesta indica la presencia del gen de interés. De esta manera, se finaliza la detección de la secuencia de interés; un proceso que requiere finalmente sólo 15 minutos, 5 de incubación y 10 de lavado y medición [4].

3. PROCESO DE ADHESIÓN DE LOS COMPLEJOS CRISPR-CAS AL GRAFENO

La inmovilización del complejo CRISPR-Cas9d a la superficie del canal de grafeno es el paso más importante en el montaje del Chip, ya que del óptimo funcionamiento de este complejo depende la especificidad y capacidad de detectar la secuencia de ácidos nucleicos de interés. El primer paso para ello es la adición del ácido 1-pirenobutanoico (APB). Su anillo de pireno, de conformación tridimensional plana, interactúa electrostáticamente con el sistema de orbitales π del grafeno mediante el apilamiento aromático $\pi - \pi$, generando una unión no covalente entre el anillo aromático y la superficie de grafeno. A continuación, un grupo carboxilato presente en el extremo opuesto al grupo aromático del APB permite la formación de un enlace covalente con la enzima Cas9d, lo que permite la fijación del complejo CRISPR-Cas9d a la superficie del Chip. A su vez, los APBs cuyo grupo carboxilato quedan sin enlazar son bloqueados mediante su unión con amino-polietilenglicol 5-alcohol (PEG), impidiendo de este modo uniones inespecíficas con moléculas cargadas.

Finalmente, se añaden los ARN guías específicos de la secuencia a analizar y éstos se unen al Cas9d inmovilizado, terminando de este modo el proceso de fijación

del complejo CRISPR-cas9d a la superficie del grafeno (Figura 2) [4].

4. APLICACIONES BIOMÉDICAS DEL CRISPR-CHIP

A pesar de que el CRISPR-Chip se trata aún de un prototipo, una de las principales bazas con las que cuenta es que su utilidad clínica se ha testado con éxito. En concreto, ha conseguido satisfactoriamente mostrar su capacidad para detectar mutaciones asociadas a la distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad causada por una mutación que puede ocurrir en cualquiera de los 79 exones que presenta el gen de la distrofina, aunque normalmente consiste en grandes deleciones en los exones 2-10 y 45-55 [8].

Estas mutaciones resultan en la disfuncionalidad de la distrofina, lo que causa la degeneración progresiva del tejido muscular y, como consecuencia, complicaciones ortopédicas y respiratorias que conducen hacia una mayor mortalidad en pacientes con dicha enfermedad [9]. A día de hoy, para detectar estas mutaciones, al igual que con otras enfermedades hereditarias, se emplean metodologías que requieren la amplificación de ADN mediante PCR con objeto de detectar posteriormente deleciones conocidas en el gen de la distrofina, lo que dificulta la práctica rutinaria de estas técnicas diagnósticas en el ámbito clínico.

Urge por tanto la necesidad de un biosensor como el CRISPR-Chip, cuya habilidad para detectar las mutaciones asociadas a esta enfermedad fue evaluada usando dos Chips cuya diana, respectivamente, fueron los exones 3 y 51 del gen de la distrofina. Para ello, se usó material genómico procedente de varones con esta enfermedad con una gran deleción localizada en el exón 3 o 51. Así mismo, se usó material genómico de varones sanos y, por ende, sin la mutación en dichos exones. Satisfactoriamente, las réplicas testadas de ambos Chips lograron emitir una señal significativamente mayor en aquellas

que para la detección de estas deleciones requiso una cantidad ínfima de muestra genómica, comparable con la cantidad de material genómico que se puede extraer a partir de métodos simples bucales.

Estos resultados, por tanto, erigen al CRISPR-Chip como un nuevo biosensor capaz de facilitar una rápida y eficaz detección de mutaciones genéticas asociadas a enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Huntington o la hemofilia, entre otras, y, que de esta manera, la medicina personalizada basada en la terapia génica sea una realidad en la clínica.

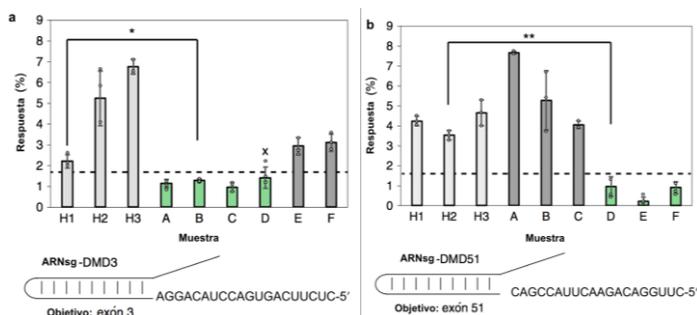


Fig. 3. Análisis de la respuesta del CRISPR-Chip ante muestras de individuos sanos (H1-H3) y de pacientes con DMD, con deleción en el exón 3 (A-C) o en el exón 51 (D-F) del gen de la distrofina. En la Fig. 3 (a) se representa la respuesta a la presencia del exón 3, donde D representa un falso negativo confirmado con secuenciación. En la Fig. 3 (b) se representa la respuesta a la presencia del exón 51. Modificado de Hajian et al., 2019 [4].

5. CARENCIAS DEL CRISPR-CHIP

No obstante, no es oro todo lo que reluce. El biosensor CRISPR-Chip sigue necesitando, al igual que otras metodologías, la previa purificación de las muestras genómicas a analizar, es decir, el dispositivo aún no integra las herramientas necesarias para ello. Sin embargo, esto no supone un grave inconveniente, ya que existen métodos rápidos y portátiles de purificación de ADN [10], aunque abre la posibilidad a la optimización del CRISPR-

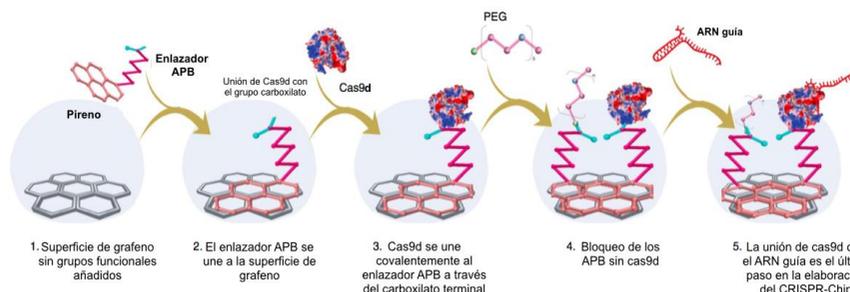


Fig. 2. Esquema de la adhesión del complejo CRISPR-CAS9d al canal de grafeno. Modificado de Hajian et al., 2019 [4].

muestras analizadas que contenían los exones diana 3 o 51 con respecto a las muestras genómicas analizadas que carecían de alguno de estos exones (Figura 3), resultando, además, útil para análisis cuantitativos [4]. Todo ello, sin necesidad de amplificar las muestras de ADN analizadas, lo que pone de manifiesto la gran ventaja que aporta este biosensor en el ámbito clínico, su alta sensibilidad, dado

Chip para que éste también integre dicha tecnología y facilitar en mayor medida su uso rutinario en el ámbito clínico.

Por otro lado, uno de los principales retos que aún tiene que superar el CRISPR-Chip es la detección con eficacia de enfermedades infecciosas, ya que en estos casos el número de copias de la secuencia de ácidos nu-

cleicos a detectar suele ser muy bajo *in vivo* [4]. Sin embargo, el CRISPR-Chip tiene potencial para superar este reto. Esto es debido a que la especificidad del biosensor es objeto de mejora mediante un incremento en la densidad de las nucleasas Cas9d en la superficie de grafeno, así como a la posibilidad de optimizar el canal geométrico de grafeno junto con la adición de moléculas cargadas, como el azul de metileno, después del paso final de lavado. Esto en su conjunto podría incrementar la respuesta del Chip a bajas concentraciones de la secuencia diana.

Así mismo, otra carencia, a priori, del CRISPR-Chip, debido a que emplea la nucleasa Cas9, es su limitación a detectar secuencias de ADN y no de ARN. Sin embargo, esto se puede solucionar mediante el uso de otras nucleasas más óptimas como las Cas13a [1], lo que permitiría expandir su potencial diagnóstico. Pero sin lugar a duda, la mayor carencia actual de este biosensor es su capacidad de detectar polimorfismos de un único nucleótido, la cual está aún por explotar y es lo que expandiría significativamente su aplicación clínica en un futuro.

6. CONCLUSIONES

El dispositivo CRISPR-Chip aglutina la nueva tecnología basada en el complejo enzimático CRISPR-Cas y el revolucionario nanomaterial grafeno. Es decir, aún la capacidad selectiva de la tecnología CRISPR-Cas y la alta sensibilidad de detección de biomoléculas que caracteriza a los gFETs. Esto ha derivado en el desarrollo de una potente metodología diagnóstica que apunta a revolucionar la medicina diagnóstica y a permitir el acercamiento de la terapia génica a la clínica, lo que, a su vez, pone de manifiesto las ventajas de aplicar nanomateriales en este campo, así como las múltiples aplicaciones de la tecnología CRISPR-Cas.

Su éxito en la detección de deleciones diana en el ADN de pacientes con DMD sin necesidad de ningún paso previo de amplificación del ADN es prueba de ello. No obstante, esto solo es el comienzo. Las posibilidades de detectar unas u otras dianas específicas son múltiples, dada la versatilidad del sistema CRISPR-Cas, que simplemente requeriría para cada caso la modificación de la secuencia de 20 nucleótidos que se encuentra en la región 5' terminal del ARN guía que forma parte del dispositivo.

Además, la sensibilidad que otorga el nanomaterial grafeno supone la gran ventaja de prescindir de la amplificación de las muestras de ácidos nucleicos a analizar, bastándole el ADN genómico extraído mediante hisopos bucales, y permitiendo, a su vez, disminuir el umbral de cantidad mínima de ADN capaz de ser detectada con respecto a métodos de detección desarrollados con anterioridad que no requieren de amplificación [9].

Si bien es cierto que existen otros métodos con mayor sensibilidad, basados en la resonancia de plasmón de superficie [11], el dispositivo móvil CRISPR-Chip no requiere ni un equipamiento óptico voluminoso ni de múltiples reactivos, sino que únicamente precisa de un lector portátil digital y un tampón de reacción. No ob-

stante, el CRISPR-Chip aún se trata de un prototipo que requiere la optimización necesaria para resolver algunas de sus carencias previamente comentadas y que impulsen de manera definitiva su uso en el ámbito clínico. Sin embargo, presenta la materia prima necesaria para consolidarse entre los distintos métodos de detección de genes diana como el más cómodo y plausible de en un futuro contribuir a un diagnóstico rápido y eficaz de enfermedades hereditarias, entre otras múltiples aplicaciones.

REFERENCIAS

- [1] Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Lee, J.W., et al. (2017). Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*, 356 (6336), 438-442. DOI: 10.1126/science.aam9321.
- [2] Li, S.Y., Cheng, Q.X., Wang, J.M., et al. (2018). CRISPR-Cas12a-assisted nucleic acid detection. *Cell Discov.*, 4, 20. DOI: 10.1038/s41421-018-0028-z.
- [3] Lei, C., Xingye, C., Jie H., et al. (2016). Advances in digital Polymerase Chain Reaction (dPCR) and its Emerging Biomedical Applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 90, 459-474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.09.082>.
- [4] Hajian, R., Balderston, S., Tran, T., et al. (2019). Detection of unamplified target genes via CRISPR-Cas9 immobilized on a graphene field-effect transistor. *Nature Biomedical Engineering*. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0371-x>.
- [5] Georgakilas, V., Tiwari, J.N., Kemp, K.C., et al. (2016). Non-covalent functionalization of graphene and graphene oxide for energy materials, biosensing, catalytic, and biomedical applications. *Chem. Rev.*, 116 (9), 5464-5519. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00620.
- [6] Sternberg, S.H., Redding, S., Jinek, M., et al. (2014). DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*, 507(7490), 62-7. DOI: 10.1038/nature13011.
- [7] Ohshima, H. and Ohki, S. (1985). Donnan potential and surface potential of a charged membrane. *Biophys. J.*, 47(5), 673-678. DOI: 10.1016/S0006-3495(85)83963-1..
- [8] Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I.B., Bushby, K. (2016). The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.*, 53(3), 145-151. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
- [9] Bao, P., Huber, M., Wei, T.F., et al. (2005). SNP identification in unamplified human genomic DNA with gold nanoparticles probes. *Nucleic Acid Res.*, 33(2), e15. DOI: 10.1093/nar/gni017.
- [10] Rodríguez, N.M., Wong, W.S., Liu, L., et al. (2016). A fully integrated paperfluidic molecular diagnostic chip for the extraction, amplification, and detection of nucleic acids from clinical samples. *Lab Chip.*, 16(4), 753-63. DOI: 10.1039/c5lc01392e.
- [11] Ermini, M.L., Mariani, S., Scarano, S., et al. (2013). Direct detection of genomic DNA by surface plasmon resonance imaging: an optimized approach. *Biosens Bioelectron*, 40(1), 193-9. DOI: 10.1016/j.bios.2012.07.018.



Daniel Díaz Roblizo, recibió el título de Graduado en Biología por la Universidad de Sevilla en 2018. Actualmente es estudiante del primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria impartido por la Universidad Pablo de Olavide, especializándose en la rama de Nuevos Fármacos.



Francisco José López Félix, obtuvo el título de Graduado en Biotecnología por la Universidad de Cádiz en 2018. Actualmente es estudiante del primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria impartido por la Universidad Pablo de Olavide, especializándose en la rama de Nuevos Fármacos.

Nanotecnología y modificación del pH en el papel

Carmen Jiménez Limones

Resumen— Existen diversas alternativas para combatir el deterioro químico del papel, sin embargo, las técnicas tradicionales de limpieza acuosa y desacidificación por inmersión han demostrado tener una larga lista de inconvenientes. Para solucionar los problemas planteados por estas técnicas se están desarrollando distintos sistemas de control del deterioro químico del papel basados en el uso de la nanotecnología.

Palabras Claves— Limpieza acuosa, Desacidificación, Deterioro químico, Papel, Nanopartículas.



1. INTRODUCCIÓN

El papel es un soporte de escritura compuesto por un conjunto de fibras vegetales a las que se le suman distintos elementos como encolantes, cargas o blanqueantes. Todos ellos lo conforman e influyen en sus procesos de deterioro de una u otra manera.

La celulosa, componente principal del papel realizado con la denominada “pasta de trapos”, es un polímero formado por moléculas de glucosa unidas por enlaces β -(1-4)-glicosídicos. Estas moléculas forman así largas cadenas que a su vez se unen por puentes de hidrógeno conformando microfibras [1], [2], [3].

Este polímero se degrada, fundamentalmente, debido a la hidrólisis ácida de los enlaces glucosídicos y por procesos de oxidación. Ambos mecanismos de deterioro están interconectados influyendo uno en el otro, retroalimentándose así la espiral de deterioro químico que hace que sus largas cadenas se hagan más cortas, lo que, a nivel macroscópico, se traduce en una pérdida de resistencia mecánica [2], [3], [5].

Un caso especialmente complejo es el de los documentos en los que se utilizaron tintas metaoácidas que añaden, a todo este panorama de reacciones, otras variables emanadas de su composición: el proceso de oxidación provocado por el metal y la hidrólisis provocada por el ácido usado como mordiente [2], [3], [4].

2. EL USO DE TRATAMIENTOS TRADICIONALES

Para hacer frente al proceso de deterioro químico del papel por altos niveles de acidez, incluso para prevenirla en un futuro, se ha tenido siempre como objetivo elevar los valores de pH del soporte, proporcionando un medio alcalino que acabe con el deterioro de la celulosa por hidrólisis ácida.

Tradicionalmente se han usado dos tipos de tratamientos,

la limpieza acuosa por inmersión [6] y la desacidificación por baño en solución semisaturada de hidróxido cálcico y agua. Sin embargo, ambos tratamientos, son hoy día cuestionados debido a los múltiples problemas que conlleva su puesta en práctica. A continuación, haremos un somero repaso por las ventajas e inconvenientes encontrados en diversos artículos que ya han profundizado sobre el tema.

2.1. Ventajas

Zidan et al. [6] mencionan las ventajas más importantes de los tratamientos tradicionales de limpieza, a los que unimos los propios de la desacidificación:

- Disolución de elementos solubles perjudiciales, que pueden estar producidos por la degradación de la celulosa, o bien, ser ajenos a la estructura del papel, y que sirven de catalizadores de procesos de oxidación e hidrólisis o que perpetúan e intensifican los procesos ya comenzados.
- Aumento de los niveles de pH y, en el caso de la desacidificación, el depósito de la reserva alcalina.
- Restablecimiento de los puentes de hidrógeno.
- Realización de una limpieza más profunda que la efectuada con la limpieza mecánica, atenuando la intensidad del amarilleamiento.

2.2. Inconvenientes

Los inconvenientes de los tratamientos tradicionales de limpieza y desacidificación son múltiples y ya se encuentran ampliamente estudiados en la literatura científica:

- Cambios en la morfología y en la superficie del papel [6] que hace que se pierda parte de la información histórica contenida, por ejemplo, la relativa a los procesos de fabricación de la hoja [8].
- Pérdida de elementos históricos como los aprestos [9].
- Hinchazón de las fibras que, además de modificar el tamaño, puede provocar tensiones en el mismo y una disminución de su resistencia mecánica [6], [9].

- Merma en la densidad de las tintas que, a veces, también ocurre en las que son calificadas como insolubles. Según Poggi et al. [4] la densidad de tintas ferrogálicas en baño tradicional de agua puede mermar hasta un 50% después de 20 minutos.

- En los documentos con tintas ferrogálicas degradadas y con alta concentración de iones hierro se puede producir una migración de estos por toda la superficie del papel, llevando así el proceso de oxidación a puntos donde aún podría no haber comenzado [12].

- Los tratamientos que se realizan por inmersión requieren el desmontaje de los expedientes o del libro, por lo que sólo deben llevarse a cabo en unidades en las que la costura esté en extremo degradada. Además, no es posible usarlos de forma masiva como sí ocurre, por ejemplo, con la aplicación de Bookkeeper©, o de forma local, como también podemos hacer gracias al uso de hidrogeles.

- La desacidificación tradicional por baño en solución semisaturada de hidróxido cálcico y agua, además de todo lo ya expuesto, puede elevar demasiado el pH del papel hasta provocar la oxidación del mismo. Poggi et al. [3] [4] recomiendan que, de realizarse, el proceso de desacidificación debe ser suave en documentos históricos, dando un resultado lo más cercano posible a la neutralidad, especialmente en soportes ya oxidados por el uso de tintas ferrogálicas. Se lograría así impedir, por un lado, la hidrólisis ácida y, por otro, la oxidación producida por el efecto catalizador de la presencia de iones de hierro o cobre.

En definitiva, se deben controlar los tiempos [5] y los grados de temperatura de los lavados, adaptándolos a las necesidades de cada soporte para minimizar los riesgos, teniendo en cuenta los inconvenientes ya de sobra demostrados. Casoli et al. [8] usan baños de 10 minutos a temperatura ambiente con agua destilada para, entre otras cosas, disminuir lo menos posible los aprestos originales.

También se deben controlar los valores de pH antes, durante y después de los tratamientos de desacidificación, sobre todo en los soportes con tintas ferrogálicas, para comprobar que los valores se encuentren siempre lo más cercanos posibles a la neutralidad y garantizar la baja reacción catalítica de los iones metálicos presentes [3], [4], [13].

Actualmente nos encontramos en un momento de cambio y búsqueda de nuevos métodos que nos permitan tratar el soporte de papel de una forma más respetuosa y eficiente. Para ello, se han propuesto diversos sistemas que van desde el uso de los ya conocidos fitatos a los hidrogeles. Sin embargo, los esfuerzos parecen estar centrados hoy día en el uso de la nanotecnología, que está dando excelentes resultados en laboratorio, sobre probetas o sobre obra real, minimizando notablemente todos los inconvenientes hasta ahora expuestos para lograr la estabilización química del soporte celulósico degradado por los efectos de la hidrólisis ácida y la oxidación [2].

3. EL USO DE NANOPARTÍCULAS

Se han estudiado seis métodos basados en el uso de nanopartículas, que tienen como finalidad modificar el pH del papel que se encuentra deteriorado por problemas de

acidez, y se han extraído diferentes datos que nos servirán para poder hacer una comparativa entre todos ellos.

3.1. Método 1: nanopartículas de hidróxido cálcico en etanol

En el primer caso, Poggi et al. [2] han utilizado nanopartículas de hidróxido cálcico sintetizadas por reacción solvotermal, dando lugar a partículas con dos diámetros hidrodinámicos, 80 nm y 220 nm, cristalinas y con forma hexagonal. En la dispersión se ha usado como medio el etanol, y esta se ha aplicado por impregnación (goteo) usando una micropipeta sobre papel de filtro Whatman n° 1, sometido previamente a un proceso de acidificación por inmersión en solución acuosa de ácido sulfúrico durante 30 días. Tras la desacidificación se ha llevado a cabo un tratamiento de envejecimiento acelerado de las muestras. La medición del pH ha dado valores de 4.6 antes de aplicar el tratamiento, de 8.0 justo después de aplicar el tratamiento y de 6.8 como valor estable tras el tratamiento¹.

3.2. Método 2: nanopartículas de hidróxido cálcico en n-propanol

En el segundo caso, Poggi et al. [2] han utilizado nanopartículas de hidróxido cálcico sintetizadas por reacción solvotermal, dando lugar a partículas con un diámetro hidrodinámico de 260 nm, cristalinas y con forma hexagonal. En la dispersión se ha usado como medio el n-propanol y esta se ha aplicado por impregnación (goteo) usando una micropipeta sobre papel de filtro Whatman n° 1, sometido previamente a un proceso de acidificación por inmersión en solución acuosa de ácido sulfúrico durante 30 días. Tras la desacidificación se ha llevado a cabo un tratamiento de envejecimiento acelerado de las muestras. La medición del pH ha dado valores de 4.6 antes de aplicar el tratamiento, de 8.0 justo después de aplicar el tratamiento y de 6.9 como valor estable tras el tratamiento.

3.3. Método 3: nanopartículas de hidróxido cálcico en isopropanol

En el tercer caso, Bastone et al. [7] han utilizado nanopartículas de hidróxido cálcico sintetizadas por precipitación. De todas las pruebas realizadas, en las que se ha estudiado el efecto de variables como la temperatura y el porcentaje de alcohol usados para la síntesis de las nanopartículas, se ha escogido para aplicar a una obra real la que mejores condiciones ha aportado, la denominada "C", que contenía partículas con un diámetro hidrodinámico de 461 nm, cristalinas y con forma hexagonal en isopropanol. Esta se ha aplicado por inmersión durante una hora en un documento original conformado por papel artesanal y una tinta mixta que mezcla la ferrogálica con la tinta al carbón. Para su tratamiento con nanopartículas se han seleccionado dos bifolios que contienen texto, numerados

¹ Es importante medir el pH al acabar el tratamiento, pero también ver la evolución del mismo ante el envejecimiento natural (en documentos originales) o con pruebas de envejecimiento acelerado (en probetas). Los valores de pH máximos que se dan tras el tratamiento de desacidificación tienden a disminuir y se estabilizan en un valor menos alcalino pasado un tiempo.

durante la foliación como 26/35 (muestra 1) y 29/32 (muestra 2), y un tercer bifolio en blanco que es el numerado como 79/88. Tras la desacidificación se han realizado medidas de pH del documento a las 24 horas y al año, tal como podemos apreciar en la Tabla 1:

TABLA 1
CAMBIOS EN LOS VALORES DE pH TRAS EL TRATAMIENTO CON NANOPARTÍCULAS DE HIDRÓXIDO CÁLCICO EN ISOPROPANOL

Soporte	pH inicial	pH tras 24 horas	pH tras 1 año
Sin tinta	8.2	8.7	8.2
Con tinta (muestra 1)	6.6	8.4	7.4
Con tinta (muestra 2)	6.2	8.6	7.0

3.4. Método 4: nanopartículas de carbonato de calcio en isopropanol

En el cuarto caso, Bicchieri et al. [10] han utilizado nanopartículas de carbonato de calcio obtenidas mediante síntesis enzimática, dando lugar a partículas con dimensiones² de 9 a 15 nm y que pertenecen al sistema cristalino trigonal romboédrico. En la dispersión se ha usado como medio el isopropanol, y esta se ha aplicado por impregnación sobre un documento original con tintas ferrogálicas perteneciente al siglo XVIII. Este estudio nos facilita diversos valores de pH, midiendo la diferencia de valores entre las zonas en blanco y las zonas con texto, pero no facilita los valores del pH estabilizado tras haber pasado un tiempo desde el tratamiento de deacidificación, tal como podemos apreciar en la Tabla 2:

TABLA 2
CAMBIOS EN LOS VALORES DE pH TRAS EL TRATAMIENTO CON NANOPARTÍCULAS DE CARBONATO DE CALCIO EN ISOPROPANOL

Soporte	pH inicial	pH tras el tratamiento
Sin tinta	6.5	10.1
Con tinta	5.1	9.9

3.5. Método 5: nanopartículas de propanoato de calcio en isopropanol

En el quinto caso, Bicchieri et al. [10] presentan un método bajo patente en el que se han utilizado nanopartículas de propanoato de calcio, obtenidas por síntesis electroquímica. No se facilitan datos sobre el tamaño, la forma ni el diámetro hidrodinámico de las partículas obtenidas. En la dispersión se ha usado como medio el isopropanol, y esta se ha aplicado por impregnación sobre un documento original con tintas ferrogálicas perteneciente al siglo XVIII. Este estudio nos facilita diversos valores de pH, midiendo la diferencia de valores entre las zonas en blanco y las zonas con texto, pero no facilita los valores del pH estabilizado tras haber pasado un tiempo desde el tratamiento de deacidificación tal como podemos apreciar en la Tabla 3:

TABLA 3
CAMBIOS EN LOS VALORES DE pH TRAS EL TRATAMIENTO CON NANOPARTÍCULAS DE PROpanoato DE CALCIO EN ISOPROPANOL

Soporte	pH anterior	pH tras el tratamiento
Sin tinta	6.2	9.5
Con tinta	4.3	10

3.6. Método 6: nanopartículas de de óxido de magnesio modificadas con ácido oleico en ciclohexano

En el sexto caso, Huang et al. [11] han utilizado nanopartículas de óxido de magnesio modificadas con ácido oleico en ciclohexano, no se especifica el método de síntesis de las mismas, pero sí el novedoso sistema de modificación de estas para evitar su precipitación. Las partículas finalmente obtenidas tienen unas dimensiones³ de 50 a 100 nm, con una estructura cristalina. En la dispersión se ha usado como medio el ciclohexano, y esta se ha aplicado por inmersión durante 10 minutos, usando para su estudio papel hecho a mano de los años 50 del pasado siglo, denominado "Xuan Paper". Tras la desacidificación el papel ha sido sometido a un proceso de envejecimiento acelerado siguiendo la norma ISO 5630-1:1991. La medición del pH ha dado valores de 6.95 antes de aplicar el tratamiento, de 8.45 justo después de aplicar el tratamiento y de 8.12 como valor estable tras el tratamiento.

4. COMPARATIVA ENTRE LOS DISTINTOS MÉTODOS ANALIZADOS Y DISCUSIÓN

La eficacia de una dispersión depende del tamaño de las partículas, de su carácter monodisperso y de que, al interactuar con el medio seleccionado, conforme una suspensión estable. Estos factores pueden controlarse gracias al método de síntesis de las mismas, como queda reflejado en los casos estudiados.

En los tres primeros se ha usado hidróxido cálcico, pero mientras la síntesis de nanopartículas en el método 1, por precipitación, ha proporcionado partículas bimodales, en los métodos 2 y 3, por reacción solvotermal, ha proporcionado partículas de un solo tamaño, unimodales. Todas ellas son, no obstante, aptas para su aplicación en restauración ya que tienen formas homogéneas, cristalinas y hexagonales, características de la portlandita, y un tamaño adecuado, que garantiza la penetrabilidad de las mismas en el papel. Aunque es preferible la producción de nanopartículas unimodales, se ha de tener en cuenta que, en el método 1, las de mayor tamaño pueden ser fácilmente eliminadas por sedimentación, esta dispersión pasaría así a estar formada por nanopartículas con un diámetro hidrodinámico de 80 nm, el más pequeño de todas las producidas en los distintos ensayos comentados, lo que haría especialmente idóneo este método.

En el tercer método se experimenta con la aplicación de

² El estudio no proporciona el diámetro hidrodinámico sino el tamaño real, obtenido en microscopio electrónico de barrido.

³ El estudio no proporciona el diámetro hidrodinámico sino el tamaño real, obtenido en microscopio electrónico de barrido.

distintas temperaturas y el uso de una distinta proporción de isopropanol en el momento de la síntesis, realizada, recordemos, por precipitación. La muestra seleccionada para su aplicación sobre un documento original fue la denominada "C", sintetizada a 76° C en 90% isopropanol, que presentaba mejores propiedades mecánicas y estructurales y una mayor estabilidad cinética.

En este caso se demuestra cómo la temperatura y el porcentaje de alcohol usado como medio influyen en el tamaño de las partículas, en la constante dieléctrica del medio y, por tanto, en la estabilidad cinética de la dispersión. Desgraciadamente, el método 5, bajo patente, no proporciona datos que resultarían imprescindibles para llevar a cabo la comparativa, por ejemplo, no se explica el proceso de síntesis, ni se especifica la morfología o el diámetro hidrodinámico de las nanopartículas sintetizadas.

En el cuarto y sexto método no se facilitan tampoco el diámetro hidrodinámico de las partículas usadas, aunque sí su tamaño real obtenido en microscopio electrónico de barrido. Sin embargo, el último de ellos resulta muy interesante porque, aunque no dé datos sobre la síntesis de las nanopartículas, sí proporciona un método para su modificación evitando la precipitación de estas gracias al uso de la repulsión estérica, sin que se modifique su estructura cristalina.

La eficacia de los tratamientos sobre probeta o sobre obra real se ha medido, en todos los casos, con los valores de pH inicial y tras el tratamiento, e incluso en el método 3 se llegan a medir los valores ya estabilizados de pH pasado un año desde su aplicación.

Sin embargo, sólo algunos de los casos estudian el deterioro de la celulosa en muestras sometidas y no sometidas a tratamiento de desacidificación. Tal es el caso de los métodos 1 y 2, realizados sobre probetas, en los que se ha estudiado el grado de polimerización promedio viscosimétrico de la celulosa, DP_v. En ellos, sometidas las muestras a tratamiento de envejecimiento acelerado, las no tratadas con la dispersión de nanopartículas llegan a sufrir una pérdida total de propiedades mecánicas disminuyendo sus valores de DP_v hasta 170; ante el mismo nivel de envejecimiento, las muestras neutralizadas conservan la fuerza y la resistencia originales, lo que probaría la eficacia de ambos tratamientos.

En el cuarto y quinto caso se estudiaron por espectroscopía Raman los originales antes y después del tratamiento, determinando que el aumento de calcio entre las fibras de papel no produce ninguna alteración en los gráficos, a pesar de que los valores de pH tras el tratamiento resultaron, en estos dos casos, excesivamente altos.

El sexto método sí estudia, por ejemplo, la resistencia a la tracción de las muestras tratadas, más resistentes que las que no fueron sometidas a dicho tratamiento. Además, utiliza el microscopio electrónico de barrido para estudiar el deterioro de las fibras de papel, que es mucho más alto en las muestras no tratadas, y para corroborar que la cantidad y distribución de las nanopartículas entre las fibras de papel es homogénea y se encuentra en la proporción adecuada.

Por último, se ha de reseñar que las medidas de pH proporcionadas tras los tratamientos son idóneas en los tres primeros casos, en los que se utilizan nanopartículas de hidróxido cálcico en etanol, n-propanol e isopropanol y también en el sexto caso, que utiliza nanopartículas de óxido de magnesio en ciclohexano. Todos ellos aportan valores cercanos al neutro en el pH estabilizado tras el tratamiento, algo especialmente importante para los métodos aplicados sobre documentos realizados con tintas ferrogálicas como el tercero, o lo superan levemente hasta llegar a 8. Sin embargo, los tratamientos 4 y 5, en los que se usan nanopartículas de carbonato de calcio y propionato de calcio, han proporcionado valores de pH tras el tratamiento muy alcalinos, cercanos al 10.

5. CONCLUSIONES

Es conveniente caracterizar las nanopartículas, especialmente cuando los métodos de síntesis resultan novedosos. Se deben seleccionar nanopartículas todas ellas aceptables para su aplicación en papel, teniendo en cuenta las necesidades del soporte y estudiando, por tanto, las variables que hacen que estas tengan unas determinadas características y no otras, en relación a su tamaño, forma y diámetro hidrodinámico. Se deben escoger métodos de síntesis que proporcionen partículas de tamaño pequeño, homogéneas, estables, altamente concentradas y óptimas para su aplicación en soportes porosos como el papel, teniendo siempre presente que, para que la dispersión pueda ser aplicada, debe tener una alta estabilidad cinética [2].

Para conocer la estabilidad de todas las partículas estudiadas en los agentes dispersantes seleccionados hubiera sido de gran ayuda la medida del potencial Z, sin embargo, ninguno de los métodos propuestos lo hace.

En la aplicación de los distintos tratamientos no sólo se han de sopesar los resultados obtenidos en los distintos procesos y materiales usados en ellos, sino también de forma muy específica las técnicas de aplicación de los mismos [8].

En definitiva, el uso de nanopartículas nos permite controlar el tratamiento aplicado para que los niveles de pH no sobrepasen determinados límites de alcalinidad, lográndose que estas se distribuyan de forma homogénea y en la cantidad idónea entre las fibras de papel, superando así la aplicación indiscriminada que suponía la desacidificación en baño acuoso tradicional.

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece a Ana Paula Zaderenko su ayuda, imprescindible en la realización de este artículo.

REFERENCIAS

- [1] Matteini, M., Moles, A., *La química en la Restauración*. Editorial Nerea. Sevilla, 2001, pp. 238-241.
- [2] Poggi, G., Toccafondi, N., Melita, L. N., Knowles, J. C., Bozec, L., Giorgi, R., & Baglioni, P. (2014). Calcium hydroxide nano-

particles for the conservation of cultural heritage: New formulations for the deacidification of cellulose-based artifacts. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 114, pp. 685-693.

- [3] Poggi, G., Sistach, M. C., Marin, E., Garcia, J. F., Giorgi, R., & Baglioni, P. (2016). Calcium hydroxide nanoparticles in hydroalcoholic gelatin solutions (GeolNan) for the deacidification and strengthening of papers containing iron gall ink. *Journal of Cultural Heritage*, 18, pp. 250-257.
- [4] Poggi, G., Giorgi, R., Toccafondi, N., Katzur, V., & Baglioni, P. (2010). Hydroxide nanoparticles for deacidification and concomitant inhibition of iron-gall ink corrosion of paper. *Langmuir*, 26 (24), pp. 19084-19090.
- [5] Stephens, C. H., Whitmore, P. M., Morris, H. R., & Smith, T. (2009). Assessing the Risks of Alkaline Damage During Deacidification Treatments of Oxidized Paper. *Journal of the American Institute for Conservation*, 48 (3), pp. 235-249.
- [6] Zidan, Y., El-Shafei, A., Noshay, W., & Salim, E. (2017). A comparative study to evaluate conventional and nonconventional cleaning treatments of cellulosic paper supports. *Mediterranean Archaeology and Archaeometry*, 17(3), pp. 337-353.
- [7] Bastone, S., Chillura Martino, D. F., Renda, V., Saladino, M. L., Poggi, G., & Caponetti, E. (2017). Alcoholic nanolime dispersion obtained by the insolubilisation-precipitation method and its application for the deacidification of ancient paper. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 513, pp. 241-249.
- [8] Casoli, A., Cremonesi, P., Isca, C., Groppetti, R., Pini, S., & Ninin, N. (2013). Evaluation of the effect of cleaning on the morphological properties of ancient paper surface. *Cellulose*, 20, pp. 2027-2043.
- [9] Mazzuca, C., Poggi, G., Bonelli, N., Micheli, L., Baglioni, P., & Palleschi, A. (2017). Innovative chemical gels meet enzymes: A smart combination for cleaning paper artworks. *Journal of Colloid and Interface Science*, 502, pp. 153-164.
- [10] Bicchieri, M., Valentini, F., Calcaterra, A., & Talamo, M. (2017). Newly Developed Nano-Calcium Carbonate and Nano-Calcium Propanoate for the Deacidification of Library and Archival Materials. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, pp. 1-8.
- [11] Huang, J., Liang, G., Lu, G., & Zhang, J. (2018). Conservation of acidic papers using a dispersion of oleic acid-modified MgO nanoparticles in a non-polar solvent. *Journal of Cultural Heritage*, 34, pp. 61-68.
- [12] Odor, A. (2013). Tintas ferrogálicas: su composición y principales mecanismos de transformación. *Artículos especializados*, pp. 1-6.
- [13] Poggi, G., Baglioni, P., & Giorgi, R. (2011). Alkaline earth hydroxide nanoparticles for the inhibition of metal gall ink corrosion. *Restaurator*, 32, pp. 247-273.



Carmen Jiménez Limones es Licenciada en Historia del Arte por la Universidad de Sevilla en 2003 y Diplomada en Conservación y Restauración de Bienes Culturales por la ESCRBCC de Madrid en 2005, en la especialidad de Documento Gráfico. Desde entonces trabaja como conservadora-restauradora de Documento Gráfico en el ámbito privado. Actualmente cursa el Máster de Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

La lluvia ácida

Miguel Borrego Martín

Resumen—La lluvia ácida es un fenómeno por el cual la lluvia presenta un pH más ácido del habitual debido a la contaminación atmosférica. Este hecho, conocido desde el siglo XIX, sigue teniendo lugar hoy en día, y sus consecuencias repercuten en la vida de numerosos organismos, desde plantas hasta peces pasando por nosotros, los humanos. En esta revisión, se explica en detalle el origen de este fenómeno y sus numerosos efectos negativos, citándose finalmente diversas medidas llevadas a cabo en los últimos treinta años para reducir su incidencia.

Palabras Claves— Lluvia ácida, pH, Óxidos de azufre, Óxidos de nitrógeno, Lixiviación.



1. INTRODUCCIÓN

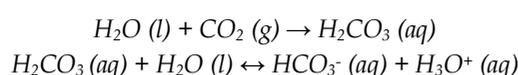
Durante gran parte de los siglos XVIII y XIX, Europa y América del Norte vivieron el desarrollo de la Revolución Industrial, y con ella, la aparición de las fábricas; a pesar del gran desarrollo económico y demográfico que esto supuso, las industrias también trajeron consigo un gran inconveniente medioambiental: el inicio de la contaminación atmosférica a gran escala.

Debido a esto, no tardó en aparecer una de las consecuencias más conocidas de la polución: la lluvia ácida, estudiada por primera vez en la década de 1850 por el químico escocés Robert Angus Smith [1], que tiene lugar cuando el agua de lluvia se ve acidificada en gran medida por su reacción con diversos gases contaminantes que aparecen en exceso en la atmósfera. Este proceso da lugar a una precipitación corrosiva, que daña tanto las infraestructuras como los seres vivos sobre los que cae, siendo especialmente perjudicial para los animales acuáticos y las plantas.

2. BASES QUÍMICAS DE LA LLUVIA ÁCIDA

Para medir la acidez de una disolución acuosa, se utiliza el pH, que se calcula por la fórmula $\text{pH} = -\log[\text{H}_3\text{O}^+]$; se toma como neutra una disolución con $\text{pH} = 7$, como el agua destilada, mientras que si su pH es menor que 7, se considera ácida, y si es mayor que 7, se dice que es básica.

En condiciones normales, el agua de lluvia tiene de por sí un pH ácido; esto se debe a la presencia en la atmósfera de CO_2 , con el cual reacciona dando lugar a ácido carbónico (H_2CO_3). Este, al ser un ácido débil, se disocia en una pequeña proporción al encontrarse disuelto en agua:

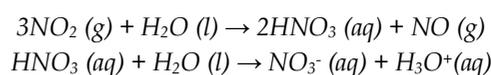


De este modo, se suma una nueva cantidad de iones H_3O^+ a la ya presente en el agua debido a su reacción de autoionización ($\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$), lo que hace que aumente su concentración y que se vea alterado el pH neutro propio del agua, obteniéndose un pH ácido, de entorno a 5.65.

Sin embargo, es cuando el agua de lluvia es acidificada más allá de los efectos de la presencia de CO_2 , de modo que su pH se hace menor que 5.65, cuando se empieza a hablar de lluvia ácida. Los principales gases que la provocan son los óxidos de azufre (SO_2 y SO_3) y de nitrógeno (sobre todo, NO y NO_2), pues, ya sea directa o indirectamente, acaban derivando en la formación de ácido sulfúrico (H_2SO_4) o de ácido nítrico (HNO_3), respectivamente, que se incorporan al agua de lluvia. Al ser ácidos fuertes, se disociarán por completo, dando lugar a una elevada concentración de H_3O^+ que hará que el pH de la lluvia sea más ácido, del mismo modo en que actúa el H_2CO_3 en la acidificación de partida, pero en una medida mucho mayor, pues el H_2CO_3 es un ácido débil.

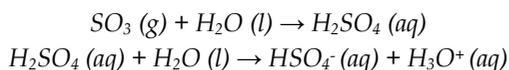
2.1. Óxidos de nitrógeno

En diferentes procesos industriales, como la obtención de energía a partir de combustibles fósiles, puesto que se ve favorecida por las altas temperaturas de la combustión, tiene lugar la reacción $\text{N}_2 (g) + \text{O}_2 (g) \rightarrow 2\text{NO} (g)$; este NO generado es después oxidado por el oxígeno atmosférico, dando lugar a NO_2 . Cuando el NO_2 entra en contacto con el agua de lluvia, reacciona con ella dando lugar a ácido nítrico, que sufrirá su posterior disociación en las gotas de lluvia:



2.2. Óxidos de azufre

Tanto en las fuentes naturales de óxidos de azufre (volcanes e incendios forestales) como en las industriales (combustión de combustibles fósiles y emisiones no depuradas por parte de la industria minera en países tercermundistas), se da la reacción $S + O_2 \rightarrow SO_2$. Este SO_2 reacciona con el radical OH formando un compuesto intermedio ($HOSO_2\cdot$), que sufre una reacción de oxidación con el O_2 atmosférico, dando lugar a SO_3 . Cuando el SO_3 reacciona con la lluvia, se forma ácido sulfúrico, que se disocia [2]:



3. CONSECUENCIAS DE LA LLUVIA ÁCIDA

La acidificación de la lluvia debido a la elevada concentración atmosférica de óxidos de nitrógeno y azufre tiene numerosas consecuencias negativas, que pueden incluso darse en regiones muy alejadas de aquellas en las que se produjeron los gases contaminantes, pues estos pueden ser desplazados por la acción del viento; cuando este fenómeno se da entre distintos países, se habla de contaminación transfronteriza.

3.1. Acidificación del terreno y efectos negativos sobre las plantas

La lluvia ácida modifica la composición química de la tierra sobre la que cae; esto provoca en la mayoría de los casos la destrucción de los microorganismos descomponedores que habitan estas zonas, debido a la desnaturalización de sus enzimas, lo cual impide que su metabolismo pueda funcionar. Estos microbios juegan un papel fundamental en la conversión de materia orgánica en materia inorgánica, necesaria para la vida de las plantas, de modo que esto puede afectar gravemente al ecosistema si no se recupera la población de bacterias desaparecida.

Además, la lluvia ácida da lugar a la lixiviación tanto de metales tóxicos presentes en los suelos, como cadmio (Cd), mercurio (Hg) o aluminio (Al), como de nutrientes necesarios para las plantas, como el calcio (Ca), el magnesio (Mg) o el potasio (K) [3]; este proceso químico consiste en la disolución de partículas de un sólido en un disolvente que fluye con unas determinadas características (en este caso, con un pH muy ácido). De este modo, los metales tóxicos fijos en el suelo quedan libres, pudiendo ser absorbidos por las plantas del medio, y los nutrientes tienen una mayor facilidad para fluir en disolución y desplazarse hacia otras zonas, lo que lleva al empobrecimiento y la toxicidad de los suelos.

Adicionalmente, la lluvia ácida provoca la abrasión de las hojas verdes de las plantas, dificultando la fotosíntesis, y los ácidos que pasan a formar parte del terreno atacan directamente a las células de las raíces, corroyéndolas. Todos estos efectos desembocan en la muerte de gran parte de la flora de la zona afectada por la lluvia ácida, que habrá quedado muy debilitada y podrá ser fácilmente atacada por diversos virus y bacterias o por factores ambientales como fuertes rachas de viento.



Fig.1. Bosque afectado por la lluvia ácida (República Checa) [2]

No obstante, existen determinados terrenos capaces de contrarrestar el pH de la lluvia ácida: estos son los terrenos con alta capacidad amortiguadora (*buffering capacity*) [4], suelos ricos en caliza y mármol, compuestos en su mayoría por sustancias básicas que pueden compensar en disolución la acidez de la lluvia. En estos terrenos, de este modo, las consecuencias negativas de la lluvia ácida se ven minimizadas.

3.2. Acidificación de lagos y efectos negativos sobre los animales acuáticos

El aumento de la acidez del agua de los lagos provoca, al igual que en los terrenos, la lixiviación del aluminio abundante en los fondos de las masas de agua; el aluminio disuelto en el agua es capaz de depositarse en las branquias de los peces e impedir la difusión en ellas, de modo que no pueden tomar el oxígeno que necesitan del agua y mueren. Además, tanto los peces como las larvas de anfibios, que crecen habitualmente en lagos y pequeñas charcas, son incapaces de sobrevivir en un agua con un pH inferior a 4.5, con la excepción de larvas de algunas especies de anfibios, que pueden tolerar un pH de hasta 3.7. [5] Del mismo modo que en el caso anterior, solo los lagos delimitados por terrenos de alta capacidad amortiguadora pueden escapar de estos perjuicios.

Como consecuencia adicional no ligada a la acidificación, la lluvia ácida, cuando es muy rica en ácido nítrico, puede dar lugar en los lagos a la eutrofización, fenómeno que consiste en el sobre-enriquecimiento de una masa de agua en nutrientes (generalmente, compuestos con fósforo).

ro o nitrógeno, como es el caso). Esto lleva a la aparición excesiva de algas y plantas acuáticas, pudiendo causar el agotamiento del oxígeno disuelto en el lago y con ello, la muerte de los animales acuáticos que dependen de él [6].



Fig.2. Eutrofización del río Potomac (EEUU) [7]

3.3. Efectos negativos sobre las comunidades humanas

La lluvia ácida no tiene consecuencias directas sobre el ser humano, pero sí indirectas: las plantas y los animales acuáticos que consumamos y que hayan vivido en una región de lluvia ácida frecuente tienen una elevada probabilidad de contener metales tóxicos. Del mismo modo, los fluidos resultantes de la lixiviación provocada por la lluvia ácida, que llevan disueltos estos metales, también pueden llegar hasta reservas de agua y pasar al agua corriente que llega hasta nuestros hogares. De ambas maneras, la lluvia ácida puede terminar causando enfermedades en los humanos, si estos metales se acumulan en nuestro organismo sin que sean detectados ni eliminados.

Por otro lado, la lluvia ácida también es capaz de deteriorar ciertos edificios y construcciones de nuestras ciudades, principalmente aquellos construidos con rocas calcáreas, como la caliza o el mármol ya citados. Estas rocas son ricas en carbonato de calcio (CaCO_3), el cual reacciona con el ácido sulfúrico disuelto en agua según la reacción:



Fig.3. Estatua desgastada por la lluvia ácida [8]

La unión del sulfato de calcio y el agua formados da lugar a la formación de una capa de yeso ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), denominada costra de sulfín, que erosiona la superficie y actúa

además como cuña, fraccionando la roca y exponiendo una mayor parte de ella al exterior, de modo que podrá ser atacada por la lluvia ácida más adelante. Esto genera un desgaste detectable a simple vista en paredes y muros, y especialmente apreciable en estatuas que pierden su forma, que es conocido como mal de la piedra [9].

4. CONCLUSIÓN: MEDIDAS PARA MEJORAR

La lluvia ácida es un fenómeno ambiental más que refleja las nefastas consecuencias que la contaminación atmosférica tiene sobre la Tierra: desde Estados Unidos y Canadá hasta China, pasando por Escandinavia, la lluvia ácida causa estragos año tras año. Para luchar contra ella, se han llevado a cabo ya diversas medidas que han resultado efectivas, como la instalación de convertidores catalíticos en los vehículos, que evitan que los óxidos de nitrógeno y azufre sean emitidos como tales a la atmósfera, el fomento del uso de combustibles alternativos a los fósiles o la firma de tratados internacionales para reducir las emisiones contaminantes [8]; a pesar de ello, el desarrollo en el futuro de nuevas medidas más eficaces será necesario para poner fin definitivamente a este fenómeno.

REFERENCIAS

- [1] Web de la Royal Society of Chemistry: <http://www.rsc.org/diversity/175-faces/all-faces/robert-angus-smith/>
- [2] "Formación", "Lluvia ácida", es.wikipedia.org: https://es.wikipedia.org/wiki/Lluvia_%C3%A1cida#Formaci%C3%B3n
- [3] Web de LaReserva.com: http://www.lareserva.com/home/lluvia_acida
- [4] "Acid rain & soils", air-quality.org.uk: <http://www.air-quality.org.uk/16.php>
- [5] "Air pollution & wildlife", air-quality.org.uk: <http://www.air-quality.org.uk/17.php>
- [6] Web del Norwegian Institute for Air Research: <https://www.nilu.no/Forskning/Atmosfareogklima/Langtran sportertluftforurensning/Surnedborogovergjodsling/tabid/147/language/en-GB/Default.aspx>
- [7] Web del Central Sierra Environmental Resource Center <https://www.cserc.org/tag/eutrophication/>
- [8] "Affected areas" y "Prevention methods", "Acid rain", en.wikipedia.org: https://en.wikipedia.org/wiki/Acid_rain#Affected_areas
- [9] Web sobre el ciclo del agua de la Universidad Complutense de Madrid: https://webs.ucm.es/info/diciex/proyectos/agua/contaminacion_aerea.html



Miguel Borrego Martín, alumno de primer curso del grado en Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide

Ignotos de la Química (I): Primo Levi. Bosquejo de un gran hombre.

Manuel Ángel Rodríguez Díaz

Resumen— La química fue, para Levi, su vocación impenetrable, parte irremisible de su vida. Le salvó en Auschwitz durante los dos años que estuvo recluso como preso semita, y tras 1945, le convirtió en lo que muy pocos pudieron ser: superviviente. Pero, ¿quién fue realmente Primo Levi? Se lo contamos en este artículo.

Palabras Claves— Escritor, Levi, Memorias, Químico, Turín



1. ANOTACIONES ACERCA DE SU VIDA

"Me había capturado la Milicia fascista el 13 de diciembre de 1943. Tenía veinticuatro años, poco juicio, ninguna experiencia, y una inclinación decidida a vivir en un mundo poco real." Así comienza su primer testimonio: *"El viaje"* en *Si esto es un hombre* [1].

Nació en Turín, Italia el 31 de julio de 1919. En 1941 se gradúa en Química por la universidad homónima de la ciudad. Dos años después, en 1943, entabla relación con una milicia partisana antifascista y es capturado en una de las incursiones de ésta por las tropas alemanas. Destinado en condición de judío al campo de concentración de Monowice, uno de los que conformaban el vasto complejo de Auschwitz, transcurre en él diez meses donde se libra del exterminio gracias a su trabajo en el laboratorio, que lo ampara del duro invierno polaco, y, tal como él nos hace ver, a la suerte.

En el invierno de transición de 1944 a 1945, las presiones del ejército ruso hacen recular a las tropas nazis. El campo de Monowice -y por extensión el de Auschwitz- es abandonado por las SS. que evacúan consigo a todos los reclusos sanos. Sólo quedarán los tísicos, diftéricos y disintéricos, todos moribundos, entre los que nuestro escritor se encontrará. En esos días de interregno, Levi, junto a dos

supervivientes más, se encargará del avituallamiento de su barracón recolectando vituallas y restos de estufas herrumbrosas para calentarse. Diez días de espera derivarán en el salvamento por parte del *desastrado* ejército ruso.

Tras el socorro y asentamiento de la remesa de agonizantes de Auschwitz en diversos campos destinados a los supervivientes, le sobrevendrán a nuestro químico muchas vicisitudes y vacilantes andanzas en el occidente de Rusia. *"Entre las cuarenta y cinco personas de mi vagón tan sólo cuatro han vuelto a ver su hogar; y fue con todo el vagón más afortunado."* [1]



Fig. 1. Primo Levi

“Llegué a Turín el 19 de octubre [de 1945], después de treinta y cinco días de viajes: la casa estaba en pie, toda mi familia viva, nadie me esperaba. [...] me costó trabajo que me reconociesen. Encontré a mis amigos llenos de vida, el calor de la comida segura, el concreto trabajo cotidiano, la alegría liberadora de poder contar.” [1]

Reinstalado en Turín será contratado por la industria química SIVA. Por esta fecha comienza a dar testimonio de la traumática estadía en el campo, y en general a escribir. Trabaja en la factoría SIVA hasta 1977, fecha en la que decide dedicarse por entero a la literatura.

“No es lícito olvidar, no es lícito callar.” [1] En 1987, se suicida. Suicidio que para muchos sigue siendo una muerte accidental. Primo Levi, el hombre al que no le pudo la guerra, murió en abril, cuarenta y dos años después, a la edad de sesenta y siete años, tras caer al vacío de la escalera del bloque de pisos donde residía, en Turín, su ciudad natal [2].

2. FACETA LITERARIA

“Si no hubiera vivido la temporada de Auschwitz, es probable que nunca hubiera escrito nada. No habría tenido motivo, incentivo para hacerlo: fui estudiante mediocre de italiano, [...] y además había elegido un oficio, el de químico, que nada tenía en común con el mundo de la palabra escrita.” [1]

Si bien es verdad que gran parte de su producción la revolcó en atestiguar el Holocausto -nunca le gustó tal expresión porque, como remitiría, el exterminio semita no fue un sacrificio sino una deleznable e injustificable matanza-, Primo Levi no descolló en el mundo literario tan sólo por la objetividad, franqueza y elocuencia de su testimonio. *La trilogía de Auschwitz* -conjunto que forman *Si esto es un hombre*, *La tregua*, y *Los Hundidos y Los Salvados*- es considerada uno de los más completos memoriales sobre los campos de concentración nazi, o *Si no es ahora, ¿cuándo?*, que es una novela publicada en 1982 que también transcurre en las postrimerías de la segunda guerra mundial. Pero como iba diciendo, Primo Levi fue capaz no sólo de

proyectar magistralmente las durezas que presencié, sino de unir su vocación de químico con la literatura. *El sistema periódico* permea ese límite [2].

2.1. EL SISTEMA PERIÓDICO

“Tomé la redoma [3] ya vacía [contenía restos ínfimos de potasio], la puse debajo del grifo y vertí el agua. Se oyó un rápido estallido. [...] Las cortinas se incendiaron. [...] Al químico le conviene desconfiar de lo casi igual (el sodio es casi igual al potasio, pero con el sodio no hubiera ocurrido nada).” [4]

Un autor siempre constituye su obra imbricando rimeros de libros escritos cual escamas. Los libros constituyen en sí la biografía del autor (porque la vida es otra cosa) y de todos ellos sólo uno -siempre hay algunos genios que consiguen preservar su obra expedita del transcurso de los años- se asienta en la crónica del panorama literario. Si Primo Levi pasara a esta historia, su éxito inmanente, sin titubear, sería *El Sistema Periódico*.

Publicado en 1975 es un libro que, en alusiones constante al universo químico, te prende hasta su terminación. Consta de veintidós capítulos que recorren la tabla periódica. Y en él afloran memorias de los antepasados y vivencias propias del autor. Sin embargo, lo magnífico de la obra es la relación que Primo Levi entabla entre la erección literaria y el conocimiento científico:

“Levanté el tarro del cátodo y encendí una cerilla y se la acerqué. Se produjo una explosión pequeña pero seca y rabiosa. [...] Así que era, pues, hidrógeno: el mismo que se quema en el sol y en las estrellas y causa de cuya condensación se forman, en eterno silencio, los universos.” [4]

Resaltan el capítulo del *Mercurio* por su fantasía y simpleza, el del *Cromo* por su claridad a la hora de expresar nuestra inclinación a desentendernos del pasado, y el del *Vanadio*, donde narra el reencuentro con uno de sus carceleros en Monowice. Este último, sencillamente trepidante.

3. CONCLUSIÓN

A todo escritor, a todo lector -¿qué es un escritor sino un lector empedernido con tiempo libre?-, a todo apasionado de la literatura le sobreviene siempre en algún ámbito de su vida un punto de inflexión donde todo se trastoca y tiene que decidir qué hacer. Escoger el empirismo de la ciencia, la certeza, la veracidad, o caminar al contrario en la subjetividad, el simbolismo, la ambigüedad de la que se nutre la palabra.

A mi parecer, no puede haber decisión más acertada que renunciar a ninguna, y eso fue lo que Primo Levi zanjó. Así mismo: Oliver Sacks, Pío Baroja y tantos otros científicos-literatos que han recorrido la tierra. Vivió mucho tiempo alternando estas sus dos pasiones, y a la larga, en esa heterogeneidad se alzó imperiosa la literatura. Usualmente la confrontación se dirime siempre de este modo: la literatura vence. ¿El motivo? No hay motivo. Quizá requiere un intelecto menos mecanizado que el que las ciencias experimentales exigen, quizás la imaginación sea en la senectud hontanar que vierte aguas necesarias para sobrevivir.

No obstante, elegí a Primo Levi bien por presentar esta ambigüedad de vocaciones, pero sobre todo porque se me antojó por *El sistema periódico* perfecto para este artículo. Y me parecía hermoso rendirle, con este tríptico, trasunto de homenaje. En alusión al libro *El sistema periódico*, lo disfruté mucho, y en alusión a la *Trilogía de Auschwitz*, me dio qué pensar.

No hay límite, quizás sí, pero no en nuestro saber que siempre hesita y vaga por las ideas. *"Somos nosotros, grises e idénticos, pequeños como hormigas y grandes hasta las estrellas."* [1]

REFERENCIAS

[1] Trilogía de Auschwitz. Primo Levi, 1958, 1963, 1989. Traducción: Pilar Gómez Bedate. Prólogo: Antonio Muños Molina. Diseño/retoque portada: Faro47. Editor original: Faro47&Chachín. Corrección de erratas: Faro47, Chachín. ePub basev2.0.

[2] https://www.biografiasyvidas.com/biografia//levi_primo.htm

[3] Redoma: recipiente de vidrio ancho en su base y que va angostando hacia la boca. A día de hoy correspondería al Erlenmeyer que utilizamos en el laboratorio.

[4] El sistema periódico. Primo Levi, 1975. Traducción: Carmen Martín. Editor original: Faro47&Chachín (v1.0). ePub basev2.0.



Manuel Ángel Rodríguez Díaz, nacido en Moguer, Huelva en el año 2000, es actual estudiante de primer curso de Biotecnología en la facultad de ciencias experimentales de la UPO. Sin título alguno al que atenerse.

Separación de olefinas y parafinas en materiales porosos para aplicaciones industriales.

Azahara Luna-Triguero

Resumen—Las α -olefinas están entre los compuestos más utilizados en la industria química. La producción de estos compuestos genera a su vez otros, de los cuales hay que separarlos previo uso. El proceso de separación más usado es muy costoso en términos energéticos por lo que se siguen investigando alternativas. Una de estas alternativas es la separación por adsorción en materiales porosos. Aquí se discuten algunos de los mecanismos de separación que pueden conducir a la purificación de las olefinas a partir de una mezcla de gases, y como las interacciones específicas pueden mejorar dicha separación.

Palabras Claves— Hidrocarburos, Purificación, Adsorción, Zeolitas, MOFs.

1. INTRODUCCIÓN

Las α -olefinas se utilizan en un gran número de aplicaciones industriales, el uso al que se destinan depende en gran medida de la longitud de cadena de estos compuestos. El eteno y el propeno son las olefinas más consumidas a nivel mundial ya que entre sus aplicaciones se destaca su uso para la producción del polietileno y polipropileno.[1] Olefinas de longitudes intermedias como el 1-buteno, el 1-hexeno y el 1-octeno se utilizan como comonomeros en la fabricación de polietileno de alta densidad y resinas de baja densidad.[2] Otro uso significativo de las α -olefinas desde 4 hasta 8 átomos de carbono es la generación de ácidos grasos de cadena corta y alcoholes para la producción de aditivos plastificantes. Olefinas más largas se utilizan en detergentes, lubricantes y combustible entre otras muchas aplicaciones.

Las olefinas se obtienen generalmente por procesos industriales que se llevan a cabo en refinerías la más utilizada es el steam craking.[3] El producto que se obtiene a partir de esta técnica es una mezcla de olefinas, tanto lineales como ramificadas, y parafinas. El siguiente paso, necesario para la obtención de un producto de alta calidad, es la separación de los compuestos. El proceso industrial más utilizado para llevar a cabo la separación de los componentes es la destilación criogénica.[4] Esta técnica tiene unas condiciones de trabajo muy extremas ya que opera a bajas temperaturas y altas presiones, debido a lo cual el proceso de separación tiene un coste energético

muy elevado. Tanto es así, que el proceso de separación consume un 85% de la energía total de una planta de producción de polipropileno. Por otro lado, la dificultad de la separación de olefinas/parafinas de la misma longitud de cadena reside en que las propiedades físico-químicas de estas moléculas son muy parecidas, entre ellas el diámetro cinético y el punto de ebullición.

Una de las alternativas más prometedoras para llevar a cabo la separación de mezclas de fluidos es la separación por adsorción.[5] En este caso, la adsorción es un proceso por el cual un fluido se adhiere a la superficie de un material ya sea por fisisorción (fuerzas de Van der Waals) o quimisorción (formación de enlaces). Esta técnica hace uso de la adsorción cinética o termodinámica en materiales porosos para separar los componentes de una mezcla. A la tecnología de separación por adsorción se le atribuye un consumo bajo de energía, lo que implica una reducción de la emisión de gases de efecto invernadero además de reducir significativamente los costes operacionales. Mientras la destilación criogénica se apoya en las diferencias de los puntos de ebullición de los constituyentes, la separación por adsorción aprovecha las diferencias en las propiedades físicas como el diámetro cinético, la polaridad o la polarizabilidad del adsorbato. En este marco, la elección óptima del adsorbente es un paso clave para el diseño de un proceso efectivo.

2. MATERIALES

2.1. Zeolitas

Las zeolitas están consideradas como sólidos porosos tradicionales. Son estructuras nanoporosas inorgánicas cuya unidad básica de construcción son tetraedros coordinados donde el átomo central, generalmente silicio o aluminio, está conectado con átomos de oxígeno (Fig.1a). Las diferentes configuraciones en las que se pueden unir los tetraedros dan lugar a la formación de estructuras tridimensionales de diversas topologías con poros de tamaño molecular, entre 3 y 10 Å. En la actualidad hay más de 245 topologías distintas identificadas e indexadas en la base de datos de la International Zeolite Association (IZA).[6]

2.2. MOFs

Las estructuras organo-metálicas (MOFs del inglés Metal-Organic Frameworks) son materiales nanoporosos formados por ligandos orgánicos conectados a centros metálicos (Fig.1b). Las propiedades observadas en estos materiales como la gran porosidad, la estabilidad, la baja densidad y la capacidad, entre otras, han hecho que se incremente su estudio y desarrollo para distintas aplicaciones. Actualmente existen más de un millón de MOFs sintetizados y depositados en la Cambridge Structural Database.[7] Además de las propiedades mencionadas, algo que distingue a los MOFs es su flexibilidad estructural, lo que abre un campo nuevo de características por explorar.

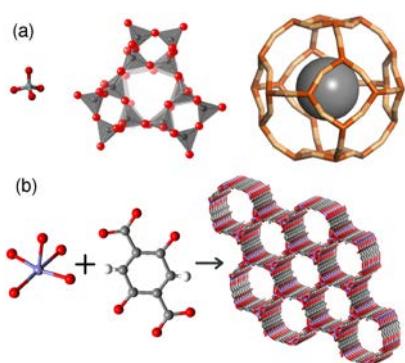


Fig. 1. Representación esquemática de la conectividad de las estructuras (a) zeolitas y (b) MOFs.

3. MECANISMOS DE SEPARACIÓN

3.1. Separación cinética

La separación cinética es uno de los mecanismos de separación más intuitivos. Se basa en la exclusión de uno de los componentes de la mezcla debido a que el diámetro cinético de uno de ellos es mayor que el tamaño de las

cavidades del material donde se lleva a cabo la adsorción. En este tipo de separación el material actúa como un tamiz molecular, permite el paso de uno de los constituyentes de la mezcla reteniendo o impidiendo el paso del otro. La ventaja de esta separación es que se puede conseguir grandes porcentajes de pureza de los componentes. La mayor desventaja radica en que las estructuras que presentan esta forma de separación suelen tener capacidades muy pequeñas. A esto hay que añadir que, en el caso de olefinas y parafinas con la misma longitud de cadena, la diferencia en el diámetro cinético es muy pequeña, p.ej. propano (4.5 Å) propeno (4.3 Å),[8] lo que dificulta también el paso de las moléculas más pequeñas.

3.2. Separación cinética en estructuras flexibles

Este tipo de separación se suele dar en estructuras con tamaños de poro pequeños, en los que a priori ninguno de los componentes de la mezcla son capaces de adsorberse debido a que los diámetros cinéticos de las moléculas son mayores o comparables al tamaño de las cavidades del material. La separación es similar a la descrita anteriormente, pero con la peculiaridad de que el material en este caso presenta flexibilidad. Además del tamaño de la molécula, entra en juego la interacción que ésta tenga con la estructura debido a otras propiedades como la polaridad.[9] La interacción estructura-molécula juega ahora un papel importante ya que es capaz de inducir una deformidad en el material permitiendo la separación del componente causante de la flexibilidad de la estructura. Igual que en el caso anterior la separación suele ser buena al excluir el componente que no produce la flexibilidad, pero en general estas estructuras muestran capacidades pequeñas.

3.3. Separación por interacciones específicas

La separación por interacciones específicas se da cuando el tipo de adsorción no se debe sólo a fuerzas de Van der Waals si no que se crean enlaces entre adsorbato-adsorbente. En el caso que nos ocupa, el doble enlace de las olefinas es más reactivo que los enlaces simples de las parafinas. Este tipo de separación se da en materiales que presenten centros reactivos que puedan enlazar con las olefinas. Este fenómeno se observa en MOFs cuyos centros metálicos están expuestos, es decir, forma parte de la superficie de la estructura y es accesible para el adsorbato. Cuando la olefina se adsorbe en la estructura, se forman enlaces covalentes entre el doble enlace y el metal del MOF, favoreciendo su adsorción frente a la de la parafina. La Figura 2 muestra un ejemplo de este fenómeno entre el 1-buteno y el metal de un MOF concreto.[10] Esta

interacción también se encuentra en zeolitas que contienen tanto silicio como aluminio (aluminosilicatos). Estas zeolitas contienen cationes que compensan la carga negativa de la estructura debido a la presencia de los aluminos. Y precisamente los cationes son los responsables de crear nuevos centros de adsorción, de formar los enlaces con las olefinas y por lo tanto de la separación. La mayor diferencia entre los MOFs con metales expuestos y los aluminosilicatos es que, mientras que los centros metálicos de los MOFs tienen posiciones fijas, los cationes son móviles. Además, hay técnicas que permiten el intercambio catiónico en las zeolitas de forma que se pueden cambiar los cationes presentes (Na^+ , H^+) por otros más reactivos (Ca^{2+} , Ag^{2+} , etc.) para favorecer aún más la separación.[11]

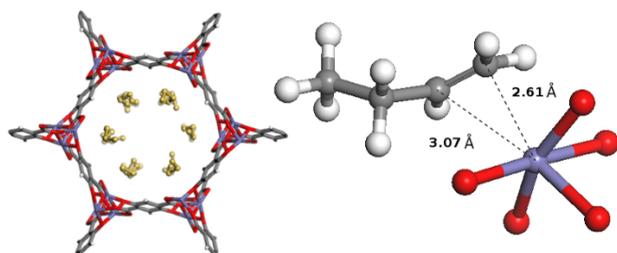


Fig. 2. Representación de la configuración del 1-buteno en el MOF-74 y las distancias a las que se da el enlace.

5. CONCLUSIONES

Aunque cualquiera de los mecanismos de separación descritos puede resultar en la exclusión de uno de los componentes, hay que destacar que para la separación de olefinas de parafinas con la misma longitud de cadena, con tamaños muy similares entre si, aprovechar la diferencia más importante entre los componentes de la mezcla como es la naturaleza de los enlaces, favorece la separación a la vez que mejora las capacidades ya que el tamaño de las cavidades de las estructuras no tiene que estar limitada por el tamaño molecular. Además de esto, el enlace covalente formado por la olefina y la estructura, es una interacción mucho más fuerte que las interacciones únicamente por van der Waals, pero no tanto como para no permitir la desorción del componente adsorbido. Los materiales que presenten estas propiedades son buenos candidatos para el diseño de procesos de separación que se pueden llevar a escala industrial, mejorando así la eficiencia de las técnicas actualmente utilizadas como es la destilación criogénica.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Santander Universidades por la Beca Iberoamérica Santander Investigación.

REFERENCIAS

- [1] Park, Y.-K.; Lee, C. W.; Kang, N. Y.; Choi, W. C.; Choi, S.; Oh, S. H.; Park, D. S., Catalytic Cracking of Lower-Valued Hydrocarbons for Producing Light Olefins. *Catalysis surveys from Asia* 2010, 14, 75-84.
- [2] Alsadoun, A. W., Dimerization of Ethylene to Butene-1 Catalyzed by $\text{Ti}(\text{or})_4\text{-Alr}_3$. *Appl. Catal., A* 1993, 105, 1-40.
- [3] Aljarallah, A. M.; Anabtawi, J. A.; Siddiqui, M. A. B.; Aitani, A. M.; Alsadoun, A. W., Ethylene Dimerization and Oligomerization to Butene-1 and Linear Alpha-Olefins - a Review of Catalytic-Systems and Processes. *Catal. Today* 1992, 14, R9-&.
- [4] Agrawal, R., Synthesis of Distillation Column Configurations for a Multicomponent Separation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1996, 35, 1059-1071.
- [5] Sircar, S., Basic Research Needs for Design of Adsorptive Gas Separation Processes. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2006, 45, 5435-5448.
- [6] Iza Database. <http://www.iza-structure.org/databases/>
- [7] Cambridge Crystallographic Database. <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
- [8] Li, J.-R.; Kuppler, R. J.; Zhou, H.-C., Selective Gas Adsorption and Separation in Metal-Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1477-1504.
- [9] Uemura, K.; Matsuda, R.; Kitagawa, S., Flexible Microporous Coordination Polymers. *J. Solid State Chem.* 2005, 178, 2420-2429.
- [10] Luna-Triguero, A.; Vicent-Luna, J. M.; Poursaeidesfahani, A.; Vlugt, T. J. H.; Sánchez-de-Armas, R.; Gómez-Álvarez, P.; Calero, S., Improving Olefin Purification Using Metal Organic Frameworks with Open Metal Sites. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2018, 10, 16911-16917.
- [11] Grande, C. A.; Gascon, J.; Kapteijn, F.; Rodrigues, A. E., Propane/Propylene Separation with Li-Exchanged Zeolite 13x. *Chem. Eng. J.* 2010, 160, 207-214.



Azahara Luna-Triguero Licenciada en Física por la Universidad de Córdoba en 2014. Actualmente se encuentra finalizando su tesis doctoral en simulación molecular en el Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales de la Universidad Pablo de Olavide. Su interés investigador incluye la adsorción en materiales porosos, la validación de modelos y campos de fuerzas para el estudio de compuestos utilizados en procesos industriales y el estudio de la adsorción para aplicaciones energéticas.