

# MOLEQLA

nº  
4  
2

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  
Rocío Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

**Plantilla de la revista**

Norberto Díaz Díaz

**Editores de todas las secciones de la revista**

<b>MoleQla Ambiental</b>	- Ana Martín Calvo
<b>MoleQla Energía</b>	- Juan Antonio Anta Montalvo
<b>MoleQla Nutricional</b>	- Gladys Margot Cahuana Macedo
<b>MoleQla Patrimonio</b>	- Rocío Ortiz Calderón
<b>MoleQla Farmacéutica</b>	- Matilde Revuelta González
<b>MoleQla Nanotecnológica</b>	- Ana Paula Zaderenko
<b>MoleQla Biotecnológica</b>	- Cristina Guillén Mendoza
<b>MoleQla Celular</b>	- Guillermo López Lluch
<b>MoleQla Relatos</b>	- Jose Manuel Vicent
<b>MoleQla Informática</b>	- Norberto Díaz Díaz
<b>MoleQla Tierra</b>	- Manuel Díaz Azpiroz
<b>MoleQla Médica</b>	- Juan Antonio del Castillo Polo
<b>MoleQla Procesos</b>	- Sara González García
<b>MoleQla Deporte</b>	- Alberto Grao Cruces
<b>MoleQla Forense</b>	- Antonio Aguilar García
<b>MoleQla Instituto</b>	- Almudena García Sánchez
<b>MoleQla Educativa</b>	- Macarena Esteban Ibáñez

**Responsable de Maquetación**

Francisco Araque Frías

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

**Editores**

Juan José Gutiérrez Sevillano  
Ana Martín Calvo



ISSN 2173-0903

Editado el 19 de julio de 2021

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Estamos en julio del 2021, casi un año y medio después del inicio de la pandemia de la COVID-19, y los temas de salud, vacunación, familia y economía han sido protagonistas en todas nuestras conversaciones y pensamientos. Sin embargo, con los avances logrados y teniendo en cuenta que el tiempo no da tregua, ya es hora de cambiar el enfoque y mirar hacia adelante: no solo a las vacaciones de agosto, sino más bien a cómo salir de la pandemia, cómo vivir con un virus potencialmente peligroso durante muchos años más, cómo reiniciar las actividades económicas y sociales, y cómo sentir seguridad sin distancia sanitaria ni mascarillas... El control y manejo de una pandemia se ha presentado como un tema vital en ciencia y tecnología, resultando en nuevos esfuerzos en el diseño de medicamentos y vacunas usando biotecnología de vanguardia.

Por otro lado, es muy importante recordar que los demás problemas graves de estos tiempos no han desaparecido: los efectos del cambio climático se evidencian de manera cada vez más palpable. La contaminación ambiental, que se encuentra ligada a la actividad económica, se desaceleró durante la pandemia global, está volviendo a crecer de manera explosiva con el impulso a las actividades económicas. Es muy importante por lo tanto enfocarnos de nuevo en estos aspectos. Eso también se está notando en el ámbito internacional: en Europa, se ha presentado el "Green Deal", el Pacto Verde Europeo, que es un conjunto de iniciativas políticas de la Comisión Europea con el objetivo de reducir la emisión de gases de efecto invernadero de tal manera que Europa sea climáticamente neutral en 2050. La presidenta de la Comisión Europea Ursula von der Leyen ha comparado el hito de hacer Europa un continente climáticamente neutro con el logro del alunizaje del primer hombre en 1969. Otra noticia importante es la decisión de los Estados Unidos de América de reentrar en el Acuerdo de París del 2015, mostrando así la importancia de combatir el cambio climático.

En este número de MoleQla se puede apreciar cuáles son los temas importantes de estos tiempos: se incluye un equilibrio de artículos muy interesantes de estudiantes de programas de grado y de Máster, así como de investigadores postdoctorales, en temas de medicina, contaminación, remediación, reciclaje y energías renovables. Se presentan sistemas inorgánicos de nanomateriales, pero también sistemas celulares, macromoleculares como el ADN, y aspectos de quiralidad molecular en propiedades de medicamentos. Además, se muestra el potencial de la energía solar como fuente de energía para apoyar en varios de estos procesos, y para generar energía eléctrica usando materiales nanoestructurados activados con moléculas de fuentes naturales que absorben la luz solar. En general, el número de verano de MoleQla es una excelente lectura para la casa, playa, montaña o cualquier otro lugar: ¡Que disfruten sus vacaciones!



**Gerko Oskam**

Área de Química Física, Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales,  
Universidad Pablo de Olavide, y  
Departamento de Física Aplicada, CINVESTAV-IPN, Mérida, Yucatán, México

# ÍNDICE

## **1. Moleq1a Nanotecnología**

- 1.1. Origami de ADN como estrategia terapéutica
- 1.2. Nanopartículas y Obesidad: ¿tratamiento milagroso?
- 1.3. Fabricación de una celda solar sensibilizada por colorantes naturales basada en TiO<sub>2</sub> utilizando extractos de remolacha

## **2. Moleq1a Ambiental**

- 2.1. Adsorción en el tratamiento de aguas contaminadas
- 2.2. Alteración de la calidad del agua por acciones antrópicas en la zona rural de Ocamonte Colombia

## **3. Moleq1a Química**

- 3.1. La Talidomida
- 3.2. Reacción redox en los fuegos artificiales
- 3.3. Degradación enzimática del tereftalato de polietileno o PET

## **4. Moleq1a Farmacia**

- 4.1. Células CAR-T, la terapia revolucionaria
- 4.2. ¿Es la rapamicina el futuro tratamiento frente al lupus eritematoso sistémico?
- 4.3. CIMAvax-EGF Una terapia para el cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas

## **5. Moleq1a Informática**

- 5.1. Cuarta Revolución Industrial y la Industria 4.0
- 5.2. Uso del Big Data en las empresas

## **6. Moleq1a Celular**

- 6.1. Fagoterapia: nuestra esperanza en manos del asesino más letal
- 6.2. Las células Natural Killer en el aborto espontáneo recurrente

## **7. Moleq1a Médica**

- 7.1. Tipaje HLA o cuando un hermano viene al mundo para salvar a otro

## **8. Moleq1a Patrimonio**

- 8.1. El olor de libros antiguos
- 8.2. Las técnicas de espectroscopía láser, LIBS y LIF, aplicadas al análisis de cerámica

## **9. Moleq1a Energía**

- 9.1. ¡La potencia de la irradiante energía solar! Eficiencia Cuántica

# Origami de ADN como estrategia terapéutica

Laura Arbeloa Gómez

**Resumen**—La administración controlada de fármacos y el direccionamiento específico hacia su diana terapéutica supone hoy en día uno de los desafíos más importantes para la biomedicina. Uno de los mecanismos propuestos para solucionar este problema es el empleo de nanoportadores, dentro de los cuales, el diseño de nanoestructuras de ADN en origami supone una alternativa ideal dada su biocompatibilidad, así como su fácil y asequible fabricación. Los ensayos para la aplicación terapéutica de estas estructuras están adquiriendo gran importancia y parecen tener un futuro prometedor en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tan relevantes en la actualidad como son el cáncer o el Alzheimer.

**Palabras Claves**—ADN, Alzheimer, Cáncer, Nanoestructuras, Origami.

## 1. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales desafíos de la biomedicina es la administración controlada de fármacos a los tejidos o células específicas donde han de ejercer su efecto. Utilizar un sistema eficiente para este direccionamiento puede aumentar su precisión y rendimiento, así como minimizar los efectos tóxicos fuera del objetivo. Un abordaje propuesto para facilitar esta administración es el empleo de nanoportadores que mejoren la estabilidad de los medicamentos, su biodisponibilidad y farmacocinética, aumenten su seguridad y ayuden al transporte a través de membranas. Se han propuesto gran cantidad de sistemas de transporte como liposomas, nanopartículas poliméricas o inorgánicas, dendrímeros, nanocristales o micelas, pero a menudo carecen de la suficiente homogeneidad, biocompatibilidad o selectividad, haciendo necesario aumentar la dosis del fármaco para conseguir efecto y, con ella, su posible toxicidad. Todo esto hace que sea necesario diseñar nanoportadores más eficientes y selectivos, además de fácilmente manipulables para conseguir un correcto direccionamiento y seguridad [1].

La estructura en forma de doble hélice del ADN, descrita por Watson y Crick, y su papel en el desarrollo de la vida se conoce desde hace décadas. Desde este descubrimiento la investigación ha avanzado, se han encontrado en la naturaleza diversas conformaciones que van desde ADN ramificado hasta estructuras superplegadas [2].

En la década de 1980, se teorizó sobre la posibilidad de construir estructuras de ADN utilizando métodos artificiales [3]. Desde entonces, se ha avanzado en gran medida en el campo de la nanotecnología del ADN, especialmente enfocado en el desarrollo de sistemas que permitan la liberación de fármacos en su diana terapéutica [2]. La gran facilidad para programar el ADN, que permite predecir el plegado de las cadenas y su interacción, combinada con el bajo coste que supone su síntesis ha puesto a esta molécula en el punto de mira para el desarrollo de estructuras y dispositivos moleculares dinámicos. De esta forma, la nanotecnología de ADN trata del diseño y la construcción artificial de estructuras para usos tecnológicos

cos, empleándolos como vehículos y no como portadores de información.

En este artículo se tratará el diseño de estas nanoestructuras basadas en el ADN además de abordar los avances en la investigación para la aplicación en diferentes enfermedades.

## 2. NANOTECNOLOGÍA DE ADN

### 2.1. Estructura del ADN

Una molécula de ADN consiste en una secuencia de nucleótidos compuestos de una pentosa, la D-2-desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada, que puede ser adenina (A), timina (T), guanina (G) o citosina (C). Estos nucleótidos se unen entre sí mediante enlaces fosfodiéster, formando hebras de ADN. Si dos hebras son complementarias, las cadenas se unen mediante enlaces de hidrógeno, tres para el caso de  $G \equiv C$  y dos para la unión  $A = T$ , formando una doble cadena que adopta una estructura espacial en forma de doble hélice. Esta doble hélice de ADN mide aproximadamente 2 nm de ancho, dando una vuelta completa cada 3,5 nm, aproximadamente unas 10 pares de bases (Fig. 1).

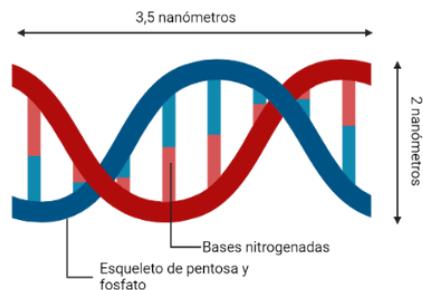


Fig 1. Estructura de la doble hélice de ADN. Figura de elaboración propia.

Un fragmento corto de ADN es capaz de interactuar de manera específica con otras sustancias químicas dependiendo de su secuencia nucleotídica. Esta propiedad puede ser utilizada para reconocer moléculas particulares o como catalizador para controlar la composición de un material. Esto se ha utilizado fundamentalmente hasta ahora en la ingeniería genética, sin embargo, no es el único empleo que se le puede dar a esta molécula. Dado su pequeño tamaño y la facilidad para construir estructuras

con secuencias específicas de bases, el ADN es una molécula ideal para construir estructuras a escala nanométrica utilizando las herramientas de la biotecnología moderna [3].

## 2.2. ADN Origami

La construcción de nanoestructuras a partir de ADN proporciona un gran control sobre sus parámetros estructurales y funcionales. La alternativa más prometedora para su diseño son las estructuras en origami. A continuación, se describen los parámetros más importantes que afectan al rendimiento de las nanoestructuras.

Tanto el tamaño como la geometría influyen en la distribución, la capacidad de atravesar membranas biológicas y la capacidad para ser absorbidos por las células. El tamaño depende, en gran medida, del fármaco que se pretenda vehicular, el tipo de diana y la vía de administración. Los ADN en origami tienen gran uniformidad de tamaño y forma, y pueden ensamblarse dentro del rango de tamaño idóneo para la administración terapéutica.

La carga de la nanoestructura también afecta directamente a su distribución in vivo. Esta propiedad puede ser utilizada para su direccionamiento específico hacia un tipo de célula concreto, puesto que, aunque en general están cargadas negativamente debido a los grupos fosfato, la carga superficial se puede ajustar mediante el uso de recubrimientos, como proteínas de cápsidas virales o polímeros catiónicos, para manipular las interacciones celulares.

Las nanoestructuras de ADN son muy vulnerables a la acción de ADNasas presentes en sangre, citoplasma y medio extracelular. De esta forma, mediante un correcto diseño, sería posible controlar su estabilidad y degradación. Las estructuras más compactas y rígidas limitan el acceso de nucleasas y, por tanto, son más resistentes. Además, se pueden emplear cationes para su estabilización. De esta forma es posible controlar la vida útil de las partículas y combinar diferentes diseños para controlar la velocidad de liberación del fármaco que porten.

La forma en la que se incorporan los fármacos depende tanto de las propiedades del fármaco como del tipo de plegado del ADN. Moléculas pequeñas como las antraciclinas pueden intercalarse dentro del dúplex de ADN, mientras que biomoléculas más grandes pueden unirse mediante oligonucleótidos complementarios de ADN. Otras estructuras en 3D pueden atrapar el fármaco físicamente, formando "jaulas" que lo protegen en su interior. Por consiguiente, el método de incorporación debe seleccionarse en función de la aplicación prevista [1].

## 3. APLICACIONES

La importancia de las nanoestructuras de ADN va más allá de ser simples patrones microscópicos, y sus amplias aplicaciones, particularmente en el campo biomédico, no pueden pasarse por alto. Gracias a su biocompatibilidad tienen un gran potencial en el desarrollo de biosensores y fármacos, pues se trata de un sistema ideal para su vehiculización y entrega en la diana específica hacia la que vayan dirigidos, como por ejemplo células tumorales o para el tratamiento del Alzheimer (Fig 2) [2].

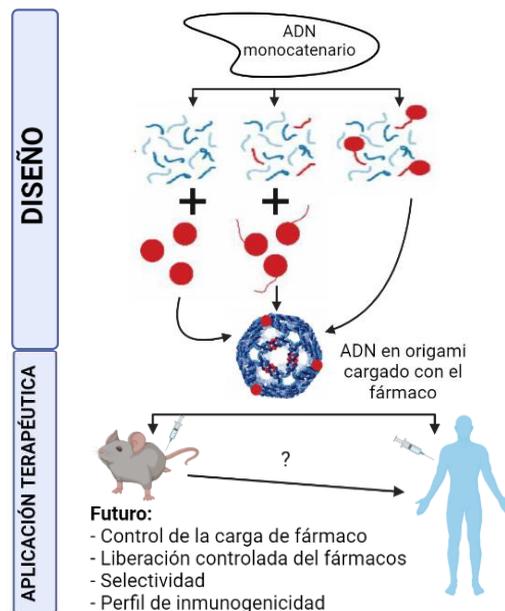


Fig 2. Diseño y aplicación de las nanoestructuras de ADN [1].

### 3.1. Detección de biomarcadores

La detección de biomarcadores es fundamental para establecer un diagnóstico con relación al cáncer, proporcionan información relativa a la presencia de tumores y a la progresión de la enfermedad. Se ha comprobado que las nanoestructuras de ADN son una herramienta muy potente a la hora de desarrollar biosensores, dada su reproducibilidad y biocompatibilidad [2].

Se han realizado diversos ensayos para probar su eficacia, entre ellos Yan et al. [4] desarrollaron una estrategia en la que, combinando ADN en origami y ensayos ELISA, detectaron el antígeno prostático específico (PSA) con gran especificidad. Por otro lado, Raveendran et al. [5] utilizaron un biosensor, capaz de detectar la proteína C-reactiva en fluidos corporales, basado en una estructura de ADN en origami en forma de cubo en cuyo interior se localizaba un aptámero, ante la presencia del biomarcador se daba una diferencia de corriente iónica en el nanoporo.

### 3.2. Quimioterapia

Las nanoestructuras de ADN están cargadas negativamente y son de naturaleza hidrófila, lo que dificulta su entrada a las células a través de la membrana, con lo cual han de recurrir a otros mecanismos, típicamente vías de endocitosis. Combinadas con moléculas hidrófobas y catiónicas tienen una mejor eficacia de absorción, al ser captadas por mecanismos no específicos, sin embargo, esto puede aumentar su citotoxicidad [2].

Una vez absorbidas, el desafío es el funcionamiento de estas nanoestructuras en células tumorales. En los medicamentos para quimioterapia, la toxicidad sigue siendo un factor importante, puesto que la mayoría de ellos resultan poco selectivos y poseen una mala tasa de captación por parte de las células tumorales, lo que provoca los múltiples efectos secundarios de este tipo de tratamientos.

Jiang et al. [6] trabajaron en cáncer de mama para comprobar si el uso de ADN en origami es capaz de eludir

la aparición de resistencia a fármacos quimioterapéuticos. Además de mejorar la captación celular, los sujetos a los que se les administró el fármaco vehiculizado mediante el ADN en origami presentaron menor acidificación lisosomal en la distribución del fármaco a su diana.

Langecker et al. [7] propusieron la construcción de canales de membrana mediante nanoestructuras de ADN y consiguieron desarrollar estructuras de membrana capaces de discriminar entre hebras de ADN según sus características. Burns et al. [8] también desarrollaron estructuras similares citotóxicas para células HeLa, sin embargo, no consiguieron identificar el mecanismo que produjo este efecto.

### 3.3. Terapia génica

La transfección se ha convertido en un método muy utilizado para la terapia génica, dentro de ella, la nanotecnología del ADN tiene una importante aplicación mediante la expresión en cassette de genes en células tumorales. Se han desarrollado estructuras de ADN en origami triangulares que contienen dos hebras de ADN capaces de hibridar con el gen p53, que codifica para una proteína supresora de tumores. Este tratamiento ha demostrado un efecto antitumoral significativo [9].

Por otro lado, también se ha intentado abordar proteínas citotóxicas, mediante una estructura de ADN en origami con numerosas hebras de poli-A asociadas que complementen a la ARNasa A, induciendo la degradación del ARN. Esta tecnología demostró producir un aumento de la muerte celular [10].

### 3.4. Alzheimer

Es una enfermedad neurodegenerativa que conlleva una importante apoptosis neuronal. Aunque no está claro el mecanismo mediante el cual actúa, la hipótesis más aceptada es una acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide (A  $\beta$ ). Se ha propuesto la utilización de nanoestructuras de ADN tetraédricas (TDN) como un posible tratamiento, puesto que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Estas TDN han sido capaces de ejercer un efecto inhibidor de la apoptosis en un modelo animal en rata mediante la inhibición de la vía apoptótica dependiente de mitocondrias, además mejoraron la memoria y aprendizaje en estos animales [11].

## 4. CONCLUSIONES

Tanto el direccionamiento de fármacos como el control de su liberación son aspectos clave para el tratamiento de enfermedades, con lo cual, es necesario diseñar vehículos adecuados que permitan optimizar estos parámetros. Las nanoestructuras de ADN en origami son un abordaje ideal para solventar este problema. Los estudios en su utilización como biosensores han sido capaces de detectar moléculas con gran especificidad, además, en cuanto al tratamiento del cáncer, la captación celular se vio mejorada y se ha conseguido diseñar estructuras que conformen un canal de membrana para permitir la entrada del fármaco a su célula diana, sin embargo, es necesaria más investigación para comprobar si estos poseen las mismas funciones de los presentes de forma natural en las células.

Por otro lado, se ha sugerido que estructuras de ADN

en origami con forma triangular pueden ser utilizadas para el tratamiento contra el Alzheimer, mostrando su potencial uso en la prevención de la apoptosis neuronal.

Los avances conseguidos hasta ahora son fundamentales, sin embargo, es necesario continuar con la investigación, pues su desarrollo podría ser clave para asegurar los efectos y minimizar la toxicidad de tratamientos contra enfermedades muy presentes en la actualidad.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la profesora Ana Paula Zaderenko por introducirme el mundo de la Nanotecnología y proporcionarme los conocimientos necesarios para poder realizar este trabajo.

## REFERENCIAS

- [1] Weiden, J., & Bastings, M. (2021). DNA origami nanostructures for controlled therapeutic drug delivery. *Current Opinion In Colloid & Interface Science*, 52, 101411. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.101411>
- [2] Sun, Q., Han, Y., Yang, Y., de la Fuente, J., Cui, D., & Wang, X. (2020). Application of DNA nanostructures in cancer therapy. *Applied Materials Today*, 21, 100861. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100861>
- [3] Seeman, N. (2004). Nanotechnology and the Double Helix. *Scientific American*, 290(6), 64-75. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0604-64>
- [4] Yan, J., Hu, C., Wang, P., Liu, R., Zuo, X., & Liu, X. et al. (2014). Novel Rolling Circle Amplification and DNA Origami-Based DNA Belt-Involved Signal Amplification Assay for Highly Sensitive Detection of Prostate-Specific Antigen (PSA). *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(22), 20372-20377. <https://doi.org/10.1021/am505913d>
- [5] Raveendran, M., Lee, A., Sharma, R., Wälti, C., & Actis, P. (2020). Rational design of DNA nanostructures for single molecule biosensing. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18132-1>
- [6] Jiang, Q., Song, C., Nangreave, J., Liu, X., Lin, L., & Qiu, D. et al. (2012). DNA Origami as a Carrier for Circumvention of Drug Resistance. *Journal Of The American Chemical Society*, 134(32), 13396-13403. <https://doi.org/10.1021/ja304263n>
- [7] Langecker, M., Amaut, V., Martin, T., List, J., Renner, S., & Mayer, M. et al. (2012). Synthetic Lipid Membrane Channels Formed by Designed DNA Nanostructures. *Science*, 338(6109), 932-936. <https://doi.org/10.1126/science.1225624>
- [8] Burns, J., Al-Juffali, N., Janes, S., & Howorka, S. (2014). Membrane-Spanning DNA Nanopores with Cytotoxic Effect. *Angewandte Chemie International Edition*. <https://doi.org/10.1002/anie.201409587>
- [9] Liu, J., Song, L., Liu, S., Jiang, Q., Liu, Q., & Li, N. et al. (2018). A DNA-Based Nanocarrier for Efficient Gene Delivery and Combined Cancer Therapy. *Nano Letters*, 18(6), 3328-3334. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b04812>
- [10] Zhao, S., Duan, F., Liu, S., Wu, T., Shang, Y., & Tian, R. et al. (2019). Efficient Intracellular Delivery of RNase A Using DNA Origami Carriers. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(12), 11112-11118. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b21724>
- [11] Shao, X., Cui, W., Xie, X., Ma, W., Zhan, Y., & Lin, Y. (2020). Treatment of Alzheimer's disease with framework nucleic acids. *Cell Proliferation*, 53(4). <https://doi.org/10.1111/cpr.12787>



**Laura Arbeloa Gómez** nació el 28 de abril de 1997 en Lorca (Murcia). Formó parte de la primera promoción del grado en Biotecnología en la Universidad de Almería. Actualmente, estudia el Máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.

# Nanopartículas y Obesidad: ¿tratamiento milagroso?

Rocío Mesa Sánchez, Elena Silva Escalera

**Resumen**— La obesidad está considerada actualmente como epidemia a nivel mundial debido a su gran incidencia. Por esto, y por las complicaciones clínicas que acarrea, se han desarrollado múltiples terapias tanto farmacológicas como quirúrgicas. Sin embargo, estas terapias conllevan una gran lista de efectos adversos y riesgos, y no muestran una gran efectividad. Por ello, existe la necesidad de desarrollar nuevas terapias con un enfoque diferente. Se sabe que los adipocitos pardos utilizan la energía almacenada para generar calor. Así, la vectorización de fármacos a partir de nanopartículas para producir la transformación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo se propone como una alternativa útil para el tratamiento de la obesidad. En este artículo se realiza una revisión del empleo de nanopartículas poliméricas y lipídicas para la administración de tres fármacos útiles para esta aplicación: Dibenzazepina, Resveratrol y Rosiglitazona. Además, se presentan otras perspectivas de la utilización de nanopartículas para el tratamiento de la obesidad.

**Palabras Claves**— BAT, Nanopartículas, Obesidad, Vector, WAT.

## 1. INTRODUCCIÓN

El número de personas con obesidad ha ido creciendo año tras año hasta llegar a hablar de una epidemia con 2.000 millones de personas afectadas, que representan el 30% de la población mundial [1]. Además de afectar a multitud de personas, la obesidad conlleva el aumento de riesgo de sufrir o exacerbar muchas otras enfermedades, entre las cuales se encuentran los desórdenes metabólicos como diabetes, enfermedades cardiovasculares como hipertensión o enfermedad coronaria, ictus, o diferentes tipos de cáncer. Solo el 30% de los pacientes que tienen obesidad están metabólicamente sanos, y presentan un riesgo similar al de individuos sin obesidad de no sufrir estas enfermedades [2].

Por todo ello, a lo largo de los años se han desarrollado multitud de fármacos que promuevan la pérdida de peso. Sin embargo, no se han obtenido resultados notables con muchos de ellos. De hecho, solo existen 5 medicamentos de larga duración aceptados por la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (FDA): Orlistat, que actúa inhibiendo las lipasas pancreáticas provocando una disminución en la absorción de grasas; Lorcaserina, el cual es un agonista de la serotonina y activa una neurona anorexigénica promoviendo la saciedad; Liraglutida, que es un agonista del péptido similar al glucagón 1, el cual favorece la saciedad y reduce la ingesta; Fentermina/Topiramato, los cuales no se conoce con exactitud su mecanismo de acción pero disminuyen el apetito y aumentan la sensación de saciedad y Naltrexona/Bupropion los cuales actúan como un antagonista opioide e inhiben la recaptación de dopamina y noradrenalina, respectivamente [3].

Como se puede observar en la Tabla 1, estos medicamen-

tos son muy poco efectivos, teniendo tasas de aumento de la pérdida de peso entre un 9% y un 3% mientras que la lista de efectos adversos asociados es larga y, en muchos casos, todavía no se conocen con exactitud todas sus complicaciones.

Además del desarrollo de fármacos para tratar la obesidad, también se han desarrollado dispositivos médicos. En concreto, hay 7 dispositivos que han sido aprobados por la FDA, y entre ellos se encuentran 3 balones gástricos, un sistema de estimulación eléctrica, un sistema de vaciado gástrico y 2 cirugías bariátricas: anastomosis en Y de Roux y una banda gástrica ajustable. Sin embargo, estos sistemas también presentan problemas. Los balones gástricos solo se pueden llevar un periodo máximo de 6 meses, y en muchas ocasiones al quitarlo se produce efecto rebote y se gana el peso perdido en ese periodo de tiempo. El sistema de estimulación eléctrica es mucho más invasivo, ya que consiste en suprimir la comunicación neuronal entre el estómago y el cerebro para fomentar la sensación de saciedad. El vaciado gástrico consiste en implantar un tubo a los pacientes que salga por el abdomen por el cual se vaciará el estómago 20-30 minutos después de cada comida. Por último, las cirugías gástricas son más invasivas que los demás procedimientos y, aunque son mucho más efectivas en la pérdida de peso, en muchas ocasiones hay que realizar posteriores cirugías asociadas [4].

Con todo ello, se muestra la necesidad de desarrollar un sistema de pérdida de peso más seguro, sencillo y eficaz que los descritos anteriormente.

Tabla 1. Porcentaje del incremento en la pérdida de peso y efectos secundarios de los diferentes medicamentos.

Droga	Porcentaje de aumento en la pérdida de peso	Efectos secundarios
<b>Orlistat</b>	3%	Problemas gastrointestinales: diarrea, flatulencias...
<b>Lorcaserin</b>	3-3,6%	Dolor de cabeza, fatiga, náuseas, mareo, tos, sequedad bucal y estreñimiento. Se debe estudiar el riesgo de problemas cardíacos.
<b>Liraglutida</b>	4-5,4%	Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza, hipoglucemia e incremento de la lipasa. En ratas y ratones causa tumores de tiroides.
<b>Fentermina/ Topiramato</b>	8,6-9,3%	Insomnio, sequedad bucal, mareo, parestesia. Riesgo teratogénico
<b>Naltrexona/ Bupropion</b>	3,3-4,8%	Náusea, vómito, dolor de cabeza, mareo, insomnio, diarrea, sequedad bucal, Incremento de presión sanguínea

## 2. NANOPARTÍCULAS PARA LA VECTORIZACIÓN DE FÁRMACOS

La nanotecnología aplicada a la biomedicina presenta numerosas utilidades. Una de sus aplicaciones destacadas es el uso de nanopartículas (metálicas, poliméricas, lipídicas...) para la vectorización de fármacos, es decir, los denominados nanovectores o nanotransportadores. Gracias a las características de las nanopartículas y a la posibilidad de modificar su superficie, permiten la formación de complejos biocompatibles mediante la unión de distintas moléculas (o fármacos), controlando su liberación en el tiempo, su estabilidad fisiológica, su biodegradación y el tiempo de circulación por el organismo, entre otros aspectos como la solubilidad acuosa. De esta forma, la función de los nanovectores es dirigir la cantidad adecuada de un compuesto activo a su lugar de acción correspondiente a través de una diana. Se consideran sistemas inteligentes, ya que son capaces de detectar y responder rápidamente en el sitio de acción correcto, evitando la exposición de las células sanas al fármaco en cuestión, por lo que aumentan la efectividad de los compuestos empleados y reducen los posibles efectos adversos. Estos nanovectores se emplean en numerosas aplicaciones, por ejemplo, cabe destacar su utilidad en el tratamiento antitumoral [5].

En el campo de la obesidad, la nanotecnología ha revolucionado la concepción de hallar un posible tratamiento, gracias a su capacidad de disminuir los efectos adversos y maximizar la efectividad, al ser estas las principales causas de fallo en los tratamientos enfocados a la obesidad. Para esta aplicación se han empleado nanopartículas inorgánicas (metálicas, cerámicas...), nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas, liposomas... Pero destacan, sobre todo, las nanopartículas lipídicas y poliméricas [6, 7].

Por su parte, las nanopartículas lipídicas son buenas candidatas como nanovectores debido a su biocompatibilidad, su capacidad de formar bicapas para encapsular los compuestos y su fácil fusión con membranas celulares con las que entregar el fármaco al sitio de unión de la célula correcta. Además, son especialmente útiles en aquellos casos donde se requiere mejorar la solubilidad del compuesto. Sin embargo, presenta una importante limitación y es que, al tratarse de nanopartículas orgánicas, pueden ser inestables en algunas condiciones fisiológicas. Por otro lado, las nanopartículas poliméricas presentan características físico-químicas adecuadas para su uso como nanovectores, permitiendo su modificación de forma sencilla. Los polímeros empleados pueden ser sintéticos o naturales; dentro de los sintéticos destacan las nanopartículas elaboradas con ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En el caso de las nanopartículas fabricadas con polímeros de origen natural, son buenas candidatas para el tratamiento de la obesidad gracias a su baja toxicidad, fácil modificación y biodegradación; un ejemplo son las nanopartículas de dextrano [7].

En el siguiente apartado revisaremos el uso de ambos tipos de nanopartículas aplicadas al tratamiento de la obesidad, concretamente en la transformación del tejido adiposo blanco (WAT) en tejido adiposo pardo (BAT).

## 3. NANOPARTÍCULAS EN LA VECTORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: TRANSFORMACIÓN DEL WAT EN BAT

### 3.1. Introducción al tejido adiposo

En condiciones normales el tejido adiposo conforma entre el 20-28% de la masa corporal, mientras que en individuos con obesidad puede llegar a representar el 80%. El tejido adiposo se diferencia en tres tipos según sus funciones, estructura, coloración y vascularización: tejido adiposo blanco, pardo y beige. El WAT está menos vascularizado y sus células contienen una sola vacuola donde almacenan triglicéridos, es decir, almacenan energía. En abundancia de triglicéridos, estos se acumulan y baja su tasa de utilización lo que produce que el tejido adiposo blanco se expanda de forma dramática. El BAT, al contrario, está más vascularizado y sus células poseen varias vacuolas lipídicas. Este tejido no se encarga de almacenar energía como el blanco, sino que disipa la energía mediante termogénesis para regular la temperatura. Esto lo hace a través de la multitud de mitocondrias que presentan sus células, produciendo calor como producto final de la fosforilación oxidativa. Por último, se denomina tejido adiposo beige a los adipocitos que presentan coloración beige, muestran características similares a los adipocitos pardos, como la existencia de numerosas vacuolas, y se encuentran en el tejido adiposo blanco. Estos adipocitos pueden aparecer bajo estímulos como la exposición al frío, el ejercicio o algunas hormonas, y se cree que son adipocitos blancos que se han transdiferenciado a adipocitos pardo, aunque aún no hay estudios suficientes. Mientras que en modelos animales de obesidad inducida por dieta se ha observado la conversión de adipocitos pardos en blancos, como terapia se pretende realizar el

proceso inverso y convertir adipocitos blancos en pardos [8, 9].

### 3.2. Transformación del WAT en BAT

Como se ha comentado previamente, una técnica propuesta para el tratamiento de la obesidad es la transformación del WAT en BAT induciendo la actividad termogénica, lo que implica un aumento del gasto energético, la generación de calor, la quema de grasa y, por consiguiente, una disminución del peso corporal. La conversión de los adipocitos puede llevarse a cabo mediante dos técnicas: la exposición del cuerpo a temperaturas frías y la estimulación del sistema nervioso simpático. Parece particularmente interesante revisar la segunda técnica, que consiste en llevar a cabo dicha estimulación mediante la señalización de un neurotransmisor (norepinefrina), el cual provoca la secreción de sustancias que se unen al receptor  $\beta$ -adrenogénico en el WAT, induciendo la termogénesis. La nanotecnología juega un papel principal en esta aplicación al ser necesaria una forma de dirigir de manera más específica las sustancias encargadas de ello, ya que pueden unirse a los receptores de tejido adiposo de zonas no deseadas, por ejemplo, la vejiga [10]. Por otro lado, el uso de nanopartículas también permite la liberación controlada en el tiempo del compuesto farmacológico empleado con el fin de evitar efectos tóxicos debidos a altas dosis [11]. Esta aproximación puede observarse en la Figura 1.



Fig. 1. Transformación de adipocitos blancos en pardos mediante el uso de nanotecnología para tratar la obesidad. Modificado de [7]

A continuación, se exponen una serie de agentes empleados para inducir la transformación del WAT en BAT mediante la vectorización con nanopartículas.

En primer lugar, una estrategia para llevar a cabo esta técnica es la inhibición de la vía de señalización Notch, fundamental en distintos aspectos del desarrollo celular. En concreto, esta vía presenta niveles de actividad muy altos en la obesidad. Por ello, se propone el uso de Dibenzazepina (DBZ), un fármaco contra la depresión, cuya función es inhibir la vía de señalización Notch, mediante el uso de nanopartículas poliméricas de PLGA con las que vectorizar el compuesto hacia la diana: el WAT [10]. En ensayos realizados sobre ratones obesos, las nanopartículas encapsulando DBZ fueron inyectadas sobre el WAT subcutáneo directamente, observándose que dichas nanopartículas se mantenían sobre la zona diana sin expandirse a otros lugares no deseados y, gracias a su especi-

ficidad, producían la transformación de los adipocitos del WAT en adipocitos beige derivando en un incremento del gasto energético, un descenso de la grasa corporal y un bloqueo de aumento del peso corporal [10, 11]. Por otro lado, en estudios realizados con cerdos, el tamaño reducido de las nanopartículas empleadas, así como la carga negativa de su superficie, demostraron estabilizar su difusión tras ser inyectadas, y prevenir la formación de aglomeraciones a consecuencia de la interacción entre ellas. Sus características de biodegradabilidad y biocompatibilidad le permitieron pasar rápidamente al contenido intracelular de los preadipocitos, facilitando la liberación controlada de DBZ junto a su contención intracelular durante una semana en condiciones fisiológicas. La rápida internalización de las nanopartículas cargadas con DBZ en las células, la vectorización hacia la zona concreta y la liberación controlada en el tiempo del fármaco demostró inducir la obtención de adipocitos beige y una reducción de la expansión del tejido adiposo subcutáneo [11].

Otro agente con potencial para el tratamiento de la obesidad es el Resveratrol (Res), un compuesto natural utilizado habitualmente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, el trans-Resveratrol (t-Res) es la forma activa del compuesto por lo que aporta mayor biodisponibilidad. Ambos han mostrado tener capacidad para inducir la transformación de WAT en BAT o adipocitos beige y un aumento en el gasto energético. Sin embargo, debido a su poca solubilidad en agua y baja estabilidad, se ha propuesto el uso de nanopartículas para mejorar sus condiciones de aplicación. La encapsulación de ambas formas del compuesto en nanopartículas lipídicas y en liposomas mostraron mejorar su biodisponibilidad, distribución, estabilidad y solubilidad. Además, se observó un aumento de los marcadores de adipocitos pardos y adipocitos beige, y un descenso en los marcadores de adipocitos blancos, sugiriendo su utilidad en la transformación de WAT en BAT [10, 12]. En concreto, las nanopartículas empleadas se encargan de enmascarar el compuesto de manera que permiten una liberación controlada y prolongada, y lo protegen de la biodegradación [10].

Por último, se ha estudiado el uso de otro posible compuesto que, junto a la vectorización por nanopartículas, puede resultar en la transformación efectiva del WAT en BAT siendo un potencial candidato para el tratamiento de la obesidad. Se trata de Rosiglitazona (Rosi), utilizado en el tratamiento de la diabetes. A pesar de presentar potencial en diversos estudios por su capacidad de oscurecer los adipocitos, su poca especificidad ha provocado una reducción de su eficacia. Es por ello que se han propuesto dos sistemas de vectorización del fármaco mediante nanopartículas, con el fin de mejorar su respuesta [10]. Xue et al. propusieron la utilización de nanopartículas poliméricas de un bloque polimérico de PLGA y polietilenglicol (PLGA-b-PEG) para encapsular el fármaco en cuestión (Rosi). Los estudios realizados en ratones con obesidad inducida por la dieta demostraron la transformación de adipocitos blancos en adipocitos pardos. Gracias al direccionamiento proporcionado por las nanopartículas y a la regulación de dosis liberada, se encontró que una mayor acu-

mulación de nanopartículas en el WAT facilitó la transformación de los adipocitos, e influyeron en el bloqueo del aumento de peso de los ratones [13]. Por otro lado, Zhang et al. en el año 2017 estudiaron el uso de nanopartículas degradables a partir del polisacárido dextrosano junto a la adición del fármaco Rosi. Las nanopartículas fueron diseñadas con sensibilidad a la glucosa para crear un ambiente ácido en la liberación de Rosi. Mediante el uso de modelos de ratones obesos se observó la transformación de WAT en BAT inducida, derivando en pérdida de peso, reducción de adipocitos blancos en el tejido adiposo visceral y mejoras metabólicas [14]. Las nanopartículas empleadas demostraron en ambos casos, por tanto, mejorar la actividad del fármaco empleado y la obtención de mejores resultados en comparación con la administración del fármaco sin vectorizar.

#### 4. OTRAS PERSPECTIVAS

Además del enfoque de utilizar las nanopartículas como vectores para dirigir fármacos que sean capaces de convertir los adipocitos blancos en pardos, también se han estudiado otras perspectivas en el tratamiento de la obesidad en donde las nanopartículas presentan un papel importante. Una de estas perspectivas es el uso de nanovectores para inhibir la angiogénesis, así como para transportar nutraceuticos al cuerpo. Otra perspectiva es la terapia fototermal, la cual consiste en nanopartículas metálicas que al ser excitadas por un láser generan calor que promueve la apoptosis celular, en este caso, de adipocitos blancos [10]. Otro enfoque es utilizar las nanopartículas como vectores, como se ha descrito anteriormente, pero en este caso que contengan secuencias como cAMP para promover la secreción de insulina y las señales de saciedad por parte de la leptina, MAPK para restaurar la sensibilidad a insulina, o incluso miRNA [15]. Además, las nanopartículas también se pueden usar como método indirecto contra la obesidad previniendola. Nanopartículas de celulosa, por ejemplo, promueven los movimientos peristálticos y reducen la ingesta de nutrientes. También se ha estudiado el uso de nanopartículas de plata recubiertas por DAPT para incrementar ciertos tipos bacterianos de la microflora intestinal [12]. En los últimos años se han desarrollado multitud de aplicaciones de las nanopartículas que se están empezando a investigar en la aplicación contra la obesidad.

#### 5. CONCLUSIONES

Desde un punto de vista crítico, el uso de las nanopartículas como vectores para el transporte de diferentes fármacos contra la obesidad se considera una buena estrategia terapéutica, puesto que se podrían disminuir en gran medida los efectos adversos asociados a la inespecificidad del fármaco y aumentar su eficacia, así como facilitar la dosificación. En concreto, el uso de estos nanovectores en la conversión de WAT a BAT se plantea como una buena alternativa en cuanto al tratamiento de la obesidad, sin embargo, puesto que los ensayos consistentes en esta

perspectiva se encuentran en fases muy tempranas por el momento, y que hay una falta de estudios que evalúen la acción a largo plazo, no se puede confirmar su efectividad y seguridad. Por otro lado, a pesar de que el uso de nanopartículas poliméricas y lipídicas han mostrado ser una buena opción, habría que profundizar el estudio del nanomaterial óptimo a usar en esta estrategia para solucionar algunas complicaciones que presentan las anteriores nanopartículas, por ejemplo, problemas de estabilidad. Como conclusión, debido a que el campo de estudio es muy amplio y hay múltiples propuestas se deben realizar más investigaciones.

#### REFERENCIAS

- [1] Caballero B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win?. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(suppl\_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- [2] Engin A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 1–17. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1)
- [3] Heffron, S. P., Parham, J. S., Pendse, J., & Alemán, J. O. (2020). Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circulation research*, 126(11), 1646–1665. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315897>
- [4] Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- [5] Safari, J., & Zarnegar, Z. (2014). Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 85–99. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.12.009>
- [6] Ash, G. I., Kim, D., & Choudhury, M. (2019). Promises of Nanotherapeutics in Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 369–383. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.004>
- [7] Tsou, Y.-H., Wang, B., Ho, W., Hu, B., Tang, P., Sweet, S., Zhang, X.-Q., Xu, X. Y., (2019) Nanotechnology-Mediated Drug Delivery for the Treatment of Obesity and Its Related Comorbidities. *Adv. Healthcare Mater.* 8, 1801184. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801184>
- [8] Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta medica de Mexico*, 156(2), 142–149. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>
- [9] O'Rourke R. W. (2018). Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 14(11), 1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.032>
- [10] Sibuyi, N. R. S., Moabelo, K. L., Meyer, M., Onani, M. O., Dube, A., & Madiehe, A. M. (2019). Nanotechnology advances towards development of targeted-treatment for obesity. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 1–21.
- [11] Huang, D., Narayanan, N., Cano-Vega, M. A., Jia, Z., Ajuwon, K. M., Kuang, S., & Deng, M. (2020). Nanoparticle-Mediated Inhibition of Notch Signaling Promotes Mitochondrial Biogenesis and Reduces Subcutaneous Adipose Tissue Expansion in Pigs. *iS-*

- ciencia, 23(6), 101167. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101167>
- [12] Li, J., Cha, R., Luo, H., Hao, W., Zhang, Y., & Jiang, X. (2019). Nanomaterials for the theranostics of obesity. *Biomaterials*, 223, 119474.
- [13] Xue, Y., Xu, X., Zhang, X. Q., Farokhzad, O. C., & Langer, R. (2016). Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(20), 5552–5557. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603840113>
- [14] Zhang, Y., Liu, Q., Yu, J., Yu, S., Wang, J., Qiang, L., & Gu, Z. (2017). Locally Induced Adipose Tissue Browning by Microneedle Patch for Obesity Treatment. *ACS nano*, 11(9), 9223–9230. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04348>
- [15] Ash, G. I., Kim, D., & Choudhury, M. (2019). Promises of nanotherapeutics in obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 369–383.



**Rocío Mesa Sánchez.** Actualmente cursando el Máster en Biotecnología sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Se graduó en el grado de Biotecnología en la Universidad Politécnica de Madrid en el año 2018/2019.



**Elena Silva Escalera** Actualmente cursando el Máster en Biotecnología sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Se graduó en el grado de Ingeniería de la Salud, mención en Ingeniería Biomédica en la Universidad de Sevilla en el año 2019/2020.

# Fabricación de una celda solar sensibilizada por colorantes naturales basada en TiO<sub>2</sub> utilizando extractos de remolacha

Alvaro Marcelo Porcel Padilla

**Resumen**— En el presente estudio, se fabrica una celda solar sensibilizada por colorante obtenido a partir de extracto de remolacha. El pretratamiento térmico de la remolacha y el uso de alcohol influenciaron la extracción de la betalaina. La absorción de betalaina en la película de TiO<sub>2</sub> modificó el espectro de banda de los compuestos orgánicos adsorbidos en la superficie del óxido. Tanto el colorante como su adsorción en la película de TiO<sub>2</sub> influenciaron en la eficiencia de conversión de energía solar en energía eléctrica ( $\eta$ ) que fue del orden de 3,97 veces menor cuando se compara con una celda solar de silicio.

Aunque la eficiencia de la celda solar sensibilizada por colorante natural a partir del extracto de remolacha fue inferior a la celda comercial de silicio, el resultado es alentador. Se demuestra experimentalmente la capacidad de los colorantes naturales en la producción de celdas solares como una alternativa de soluciones basadas en la naturaleza, reemplazando colorantes sintetizados, tóxicos y de coste elevado, por un colorante natural, de menor coste y respetuosos con el medio ambiente, que puede servir como alternativas a las baterías de aparatos electroelectrónicos.

**Palabras Claves**— Celda solar sensibilizada, remolacha, TiO<sub>2</sub>, soluciones basadas en la naturaleza.



## 1. INTRODUCCIÓN

Ante el aumento de la demanda energética y a la dependencia de los hidrocarburos, surge la fotoelectroquímica, con la transformación de la energía lumínica en energía eléctrica, como una alternativa para variar la matriz energética y reducir el impacto ambiental en el sector energético.

Las celdas solares convencionales requieren una película relativamente gruesa y libre de defectos, mientras que el dopaje de catalizadores de TiO<sub>2</sub> requieren la incorporación de metales nobles para tener buena eficiencia y bajas tasas de recombinación, esto incrementa el coste-beneficio de las celdas solares tradicionales, sin considerar el impacto ambiental asociado a la extracción del silicio y las tierras raras.

Una alternativa de bajo impacto, es la utilización de celdas solares sensibilizadas con extracto naturales. Esta alternativa basada en la naturaleza permite el uso de colorantes naturales, presentes en frutas, raíces, flores y semillas, de amplio espectro, que permite trabajar con celdas solares a diferentes rangos del espectro electromagnético.

Ante este panorama beneficioso de la química verde, se

impone la eficiencia de conversión de la luz de las células solares de silicio cristalino del 25% [1], frente a las celdas solares sensibilizadas por colorantes naturales que actualmente alcanzan aproximadamente el 12,3%. Sin embargo, para las celdas sensibilizadas, el potencial de lograr costes de producción por debajo de 0,5 dólares por vatio pico de electricidad solar es razonable.

Una alternativa para mejorar la eficiencia de conversión de la energía solar en energía eléctrica, para una celda solar sensibilizada, es la selección de un colorante natural de amplio espectro, próximo al azul. Entre estos colorantes naturales la betalaina, presente en la remolacha (*Beta vulgaris*), ha demostrado ser un colorante natural con bandas en el espectro visible, buena interacción con el óxido metálico y alta eficiencia en la transformación de energía lumínica en energía eléctrica.

En este sentido, el objetivo del presente trabajo es fabricar una celda solar sensibilizada por colorante obtenido a partir de extracto de remolacha y evaluar su eficiencia en la conversión de energía solar a energía eléctrica, comparándolo con datos obtenidos con una celda solar de silicio.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Elección y Extracción del Colorante

Para la selección del colorante natural se consideró el resultado de [2] usando *B. vulgaris* (remolacha) en la sensibilización de celdas solares con  $\text{TiO}_2$ . Para la selección del método de extracción de betalaina de la remolacha (550,47 g/mol), se modificó la metodología propuesta por [3].

Se pesaron 200 g de remolacha cocida y pelada (*B. vulgaris*) y se procedió a cortar y luego a machacar en el mortero. Posteriormente se añade, poco a poco, 30 ml de una solución de etanol (95%), para después de 20 min filtrar en un embudo con papel celulosa. El extracto natural obtenido, la betalaina, se almacenó en un vaso precipitado, protegiéndola con papel film.

### 2.2. Preparación de la Celda Solar

#### 2.2.1. Preparación del Electrodo de $\text{TiO}_2$

Durante todo el experimento, se siguió la metodología propuesta por [4]. La capa nanoestructurada mesoporosa del óxido conductor (óxido de titanio IV), fue preparada a partir de una solución ácida con titanio en polvo (P-25). Para esto, se añade ácido nítrico (65%, Merck) en 25 ml de agua destilada hasta obtener una solución de pH entre 3 y 4 (0.00055 M). Posteriormente, en un mortero de cristal, se añaden 6,5 ml de etanol y 2 ml del ácido diluido. Una vez obtenida la solución ácida se añade, cuidadosamente, 1,5 g de  $\text{TiO}_2$  en polvo, poco a poco en agitación constante. La solución resultante de  $\text{TiO}_2$  en suspensión se almacenó cubriendo el mortero con papel film.

#### 2.2.2. Deposición de la Solución de $\text{TiO}_2$ en Suspensión

Se utilizó una placa vidrio transparente (4  $\text{cm}^2$ ) como celda solar con una capa traslúcida de FTO fluorine-doped tin oxide (óxido de estaño dopado con flúor) (FTO) para mejorar su conductividad eléctrica. Antes de verter la solución de  $\text{TiO}_2$  en la placa vidrio, se verificó con un amperímetro el lado recubierto con FTO y se limpió la superficie con alcohol y papel.

Posteriormente, se procedió a delimitar un recuadro con cinta adhesiva sobre la cara conductora, para delimitar la zona de trabajo. Luego, se vertió cuidadosamente, la solución de  $\text{TiO}_2$  aplicando la metodología doctor blade [5]. La placa de vidrio se dejó secar aproximadamente 15 min a temperatura ambiente y después se llevó a secar a una placa calefactora por aproximadamente 30 min a 450 °C. El fotoánodo fue retirado, muy cuidadosamente, para evitar choques térmicos.

#### 2.2.3. Sensibilización del electrodo de $\text{TiO}_2$

Para la sensibilización del fotoánodo, se impregnó el fotoelectrodo con el colorante natural obtenido a partir de la remolacha (betalaina). La impregnación con el colorante demoró 10 minutos, hasta que la capa de  $\text{TiO}_2$  obtuvo un color rosa-violáceo. Al igual que el paso anterior, este proceso se realizó en triplicado.

#### 2.2.4. Preparación del Contraelectrodo

Para la preparación del contraelectrodo se utilizó el carbón en fase grafito de un lápiz Faber Castell HB. Después de identificar la cara conductora, se procedió a recubrir el electrodo con grafito, para crear una capa fina de grafito. A continuación, se sumergió en etanol y se limpió con papel, cuidadosamente.

#### 2.2.5. Preparación del Electrolito

La solución electrolito se preparó a partir de 0,67 g de  $\text{LiI}$  y 0,13 g de yodo. Estas cantidades se diluyeron en 10 ml de metil acetato. La solución se vertió en un matraz envuelto en papel de aluminio, y el tapón se recubrió de Parafilm para evitar la evaporación del disolvente.

#### 2.2.6. Montaje de la Celda Solar

Una vez secos el electrodo y contraelectrodo, se unieron uno frente al otro, dejando en contacto la cara con grafito del contraelectrodo con la cara de titanio del electrodo. Se desplazó aproximadamente medio centímetro para facilitar el agarre de las conexiones eléctricas. Finalmente se conectaron pinzas al sistema, para asegurar la sujeción.

### 2.3. Caracterización de la celda solar

#### 2.3.1. Medición de absorbancia

La medición del espectro de absorción de la celda solar sensibilizada por el extracto de la remolacha fue analizada en un espectrofotómetro.

#### 2.3.2. Fotocorriente y eficiencia

Con una fuente de luz en laboratorio (lámpara), simulando el cenit, se mide la fotocorriente generada por la celda solar sensibilizada con extracto de remolacha. A partir de una gota de la solución electrolito, y diferentes valores de resistencia, se obtuvieron resultados de intensidad y voltaje de la celda solar (curva intensidad-voltaje).

En este experimento, se usó una celda solar de silicio como referencia. La caracterización y método para la obtención de la celda solar de silicio no se presentan en este estudio.

Para ambas celdas solares, se graficaron las curvas de intensidad-voltaje, curva de potencia y curva de eficiencia.

Para calcular la eficiencia de conversión de energía solar en electricidad de la celda solar ( $\eta$ ), se tendrá en cuenta el punto más alto de la curva de eficiencia (densidad de potencia máxima), aplicando la ecuación (1):

$$\eta = \frac{J_{\max} \cdot V_{\max}}{I_{\text{luz}}} * 100 \quad (1)$$

$J_{\max}$  [mA/cm<sup>2</sup>]: Densidad de corriente máxima

$V_{\max}$  [V]: voltaje en el punto de  $J_{\max}$

$I_{\text{luz}}$  [mW/cm<sup>2</sup>]: 100 mW/cm<sup>2</sup>

Para la intensidad de la luz ( $I_{\text{luz}}$ ), se considera que el sol irradia 100 J\*s, entonces:

$$I_{\text{LUZ}} = \frac{100 \text{ mW}}{\text{cm}^2} \quad (2)$$

Para la intensidad de la luz ( $I_{\text{luz}}$ ), se consideró que el sol irradia 100 mW/cm<sup>2</sup>, pero al realizar el experimento con la luz de una lámpara en el laboratorio, con la caracterización de la lámpara usando una celda solar de silicio como referencia en 1 sol (100 mW/cm<sup>2</sup>) se generaron 93 mA de corriente en circuito cerrado, sin embargo, en el laboratorio, con la lámpara utilizada, sólo se generó 1,7 mA, por tanto, aproximadamente la intensidad de la lámpara es un factor 93/1,7 más baja que 100 mW/cm<sup>2</sup> (3):

$$I_{\text{LUZ}} = \frac{100 \text{ mW}}{\text{cm}^2} * \left(\frac{93}{1.7}\right) = \frac{1.83 \text{ mW}}{\text{cm}^2} \quad (3)$$

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Extracto de remolacha

Estudios de [6] y [7] reportan el uso beneficioso de extracto de remolacha en la sensibilización de celdas solares, debido a la presencia de bandas de absorción en el espectro del visible, además de la presencia de grupos de oxígenos conjugados (=O) e hidroxilas (-OH) que fortalecen la creación de enlaces con Ti<sup>4+</sup>, además de la presencia de betalaina, los grupos carboxilos (-COOH) ayudan en la creación de enlaces con el TiO<sub>2</sub> [8].

La extracción del colorante de remolacha se presenta en la Figura 1. El extracto obtenido tuvo un volumen reducido, debido al tiempo de extracción y el solvente poco ácido utilizado (etanol).



Fig. 1. Extracto de remolacha.

#### 3.2. Absorbancia de la celda solar

El resultado del espectro de absorción de la celda solar sensibilizada por el extracto de remolacha se presenta en la Figura 2. Se observan bandas de absorción con valores máximos en el intervalo 700 – 850 nm, correspondientes al color rojo del espectro visible. Se encuentra una banda de absorción centradas en 766 nm, correspondientes a polifenoles presentes en la remolacha (ácido gálico), similar al reportado por [9], [10], [11].

Al mismo tiempo, se denota la ausencia de las bandas típicas del extracto de remolacha 537 nm y 480 nm, correspondientes a las betacianinas (rojo-violeta) y las betaxantinas (amarillo-naranja), respectivamente [12], [13], [14]. La ausencia de las bandas pudo deberse a que todos los autores mencionados utilizan remolacha fresca. En el presente experimento, se utilizó remolacha cocida, este proceso térmico afectó las propiedades fisicoquímicas de la remolacha. Gómez *et al.* [15] indican que el tiempo de cocción conlleva a la degradación de los ácidos orgánicos de la remolacha, además que las betalainas se solubilizan y degradan en agua.

Otro proceso que pudo haber reducido la presencia de betalaina es el método de extracción del colorante natural. Syafinar *et al.*, [6] reportan el uso de ultrasonidos y centrifugas para mejorar la tasa de extracción de betalaina, utilizando etanol como solución ácida, mientras que otros autores usan ácidos fuertes [8]. Comparando los valores de absorbancia de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> con el fotoánodo sensibilizado por el colorante natural, se observa que esta última muestra una menor reflectancia difusa debido a la absorción de la luz por los colorantes. Esta adsorción del colorante sobre la película de titania pudo haber provocado que el pico de adsorción del ácido gálico de la remolacha se desplazase de 750 a 766 nm cuando el colorante se ancla con el fotoánodo TiO<sub>2</sub>.

Nuevamente, la eficiencia de la extracción del colorante natural juega un rol importante en el anclaje a la película de  $\text{TiO}_2$ . A pH elevados, la betanina se adsorbe mal en el  $\text{TiO}_2$  debido a su inhibición por la indicaxantina (un tipo de betaxantina) que compete con la betanina por los sitios de adsorción, pero con un pH más bajo, la protonación del grupo del ácido carboxílico betaláinico de su forma aniónica se produce promoviendo su adsorción en el  $\text{TiO}_2$  [16], [17].

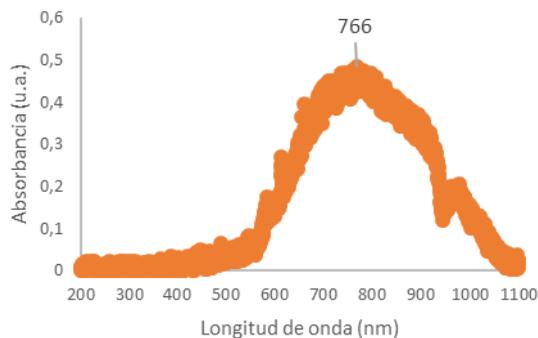


Fig. 2. Espectro de absorción de la celda solar sensibilizada con extracto de remolacha.

Por último, este desplazamiento al rojo del pico de adsorción se atribuye a la fijación del colorante en la superficie del óxido. Contrariamente a lo reportado por [7], la unión del colorante de betalaina en la superficie del  $\text{TiO}_2$  no se desplaza hacia el azul del espectro de luz visible.

Los resultados del FTIR podrían complementar el estudio, identificando las bandas de absorción de la energía vibracional de las moléculas que interactúan en la celda solar sensibilizada por el extracto de remolacha.

### 3.3. Interacción $\text{TiO}_2$ – extracto de remolacha

En el espectro del fotoanodo de  $\text{TiO}_2$  sensibilizado por el extracto de remolacha (Figura 3), el máximo de adsorción está en el rojo desplazado a 766 nm, lo que indica la interacción de la molécula de colorante betalaina con el  $\text{TiO}_2$ , lo que es evidente por el cambio de color del rojo - violeta. Los grupos funcionales carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) de la molécula de colorante betalaina se combinan con el grupo hidroxilo ( $-\text{OH}$ ) del  $\text{TiO}_2$  para producir un enlace de tipo éster y potenciar los electrones desde el orbital molecular no ocupado más bajo (LUMO) del colorante hasta la banda de conducción del  $\text{TiO}_2$  para facilitar transferencia de electrones por efecto de acoplamiento [8].

La Figura 3 presenta la interacción de la molécula de betalaina del extracto de remolacha con la titania, propuesta por [8].

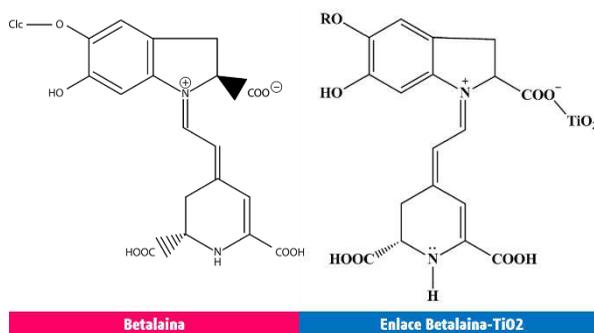


Fig. 3. Interacción betalaina –  $\text{TiO}_2$ .

### 3.4. Fotocorriente

La curva intensidad-voltaje generada durante el paso de electricidad y sobre radiación solar se presenta en la Figura 4. Se observan mayores resultados en la cara de frente que en la cara reversa de la celda sola, esto debido a que la radiación llega directamente al fotoelectrodo ( $\text{TiO}_2$ ).

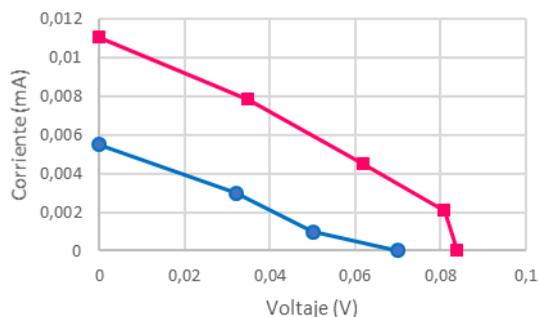


Fig. 4. Curva intensidad-voltaje: (—■—) frente, (—●—) reverso de la celda solar sensibilizada por colorante.

Para complementar el estudio fotoelectroquímico, se presentan la Figura 5, donde se representa la variación de la densidad de corriente vs el voltaje y Figura 6 que representa la densidad de potencia vs voltaje.

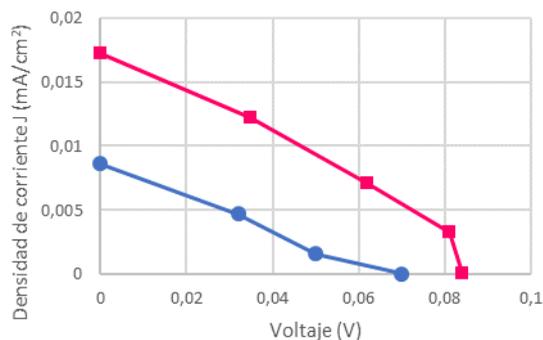


Fig. 5. Curva de densidad de corriente: (—■—) frente, (—●—) reverso de la celda solar sensibilizada por extracto de remolacha.

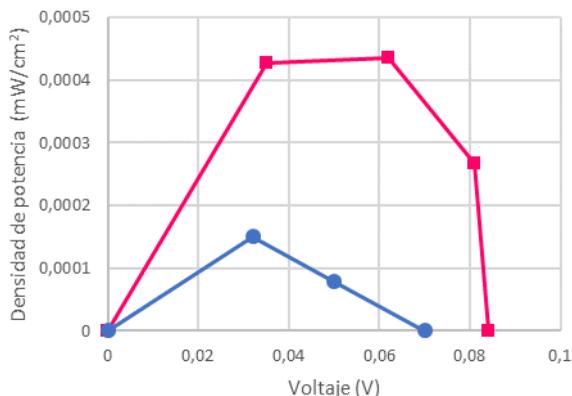


Fig. 6. Curva de eficiencia: (—■—) frente, (—●—) reverso de la celda solar sensibilizada por extracto de remolacha.

A partir de estos resultados, se calculó la eficiencia de la celda solar sensibilizada por colorante usando extracto de remolacha ( $\eta_R$ ) y la eficiencia de la celda solar de silicio ( $\eta_{Si}$ ):

$$\eta_R = \frac{0,00454 \text{ mW}}{\frac{\text{cm}^2}{1,88 \text{ mW}} \text{ cm}^2} \times 100 \quad (4)$$

$$\eta_R = 0,024 \quad (5)$$

Para la eficiencia de la celda solar de silicio ( $\eta_{Si}$ ), los resultados de la curva intensidad – voltaje se presentan en la Figura 7. Para efectos del cálculo de la densidad de la corriente eléctrica (Figura 8) y la curva de eficiencia (Figura 9), se considera un área de 16 cm<sup>2</sup>.

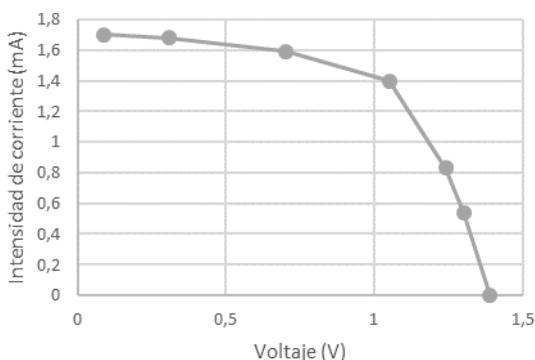


Fig. 7. Curva de intensidad-voltaje (—●—) de la celda de silicio

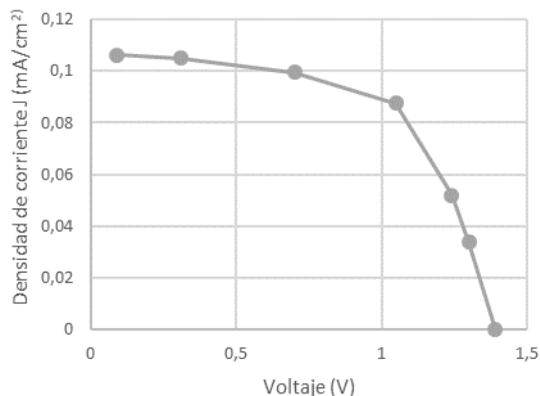


Fig. 8. Curva de densidad de corriente (—●—) de la celda de silicio.

Con estos resultados de la celda de silicio (Figura 8-10), se calculó su eficiencia  $\eta_{Si} = 0,0952$ .

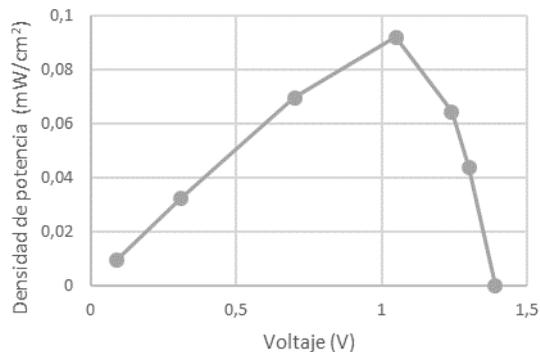


Fig. 9. Curva de eficiencia (—●—) de la celda de silicio.

Comparando ambas eficiencias, se evidencia la eficiencia del orden de 3,97 veces superior de la celda solar de silicio frente a la celda solar sensibilizada por colorante extraído de la remolacha. La baja eficiencia de la conversión de la energía solar a energía eléctrica puede deberse a:

- El espectro de absorción se encuentra en el espectro del rojo-infrarrojo (bajas energías),
- El tipo de enlace y energía asociada, como enlaces hidroxila (-OH) generan una unión débil unión de los colorantes naturales con los óxidos metálicos (betalaina-TiO<sub>2</sub>) [17],
- Posiblemente, el tiempo no suficiente para anclar el colorante natural a la película del óxido,
- la tasa de recombinación par hueco-electrón (h<sup>+</sup>/e<sup>-</sup>),
- la recombinación del electrón con el catión del colorante (e<sup>-</sup>/S<sup>+</sup>) [17], originado por la naturaleza de la unión betalaina-TiO<sub>2</sub>, no es suficiente para deslocali-

zar los electrones foto-excitados del colorante natural al fotoánodo [7],

- la posible degradación del colorante natural debido a reacciones secundarias con otras especies químicas presentes en el extracto de remolacha, electrolito oxidado ( $I^3 \rightarrow I^2$ ) y especies reactivas de oxígeno.

#### 4. Conclusiones

Aunque el extracto natural de la remolacha exhibe, en las condiciones de laboratorio, una eficiencia fotoelectroquímica del orden de 24 veces inferior a la celda de silicio, se reconoce el potencial de los colorantes vegetales como una solución verde para la transformación de energía solar a energía eléctrica.

Los colorantes naturales pueden ser una alternativa ecológica, una fuente de energía renovable para la fabricación de células solares sensibilizadas por colorantes naturales.

La comparación de los resultados experimentales abre nuevas expectativas hacia las células solares con silicio para fines eléctricos.

#### Referencias

- [1] Hug, H., Bader, M., Mair, P., & Glatzel, T. (2014). Biophotovoltaics: natural pigments in dye-sensitized solar cells. *Applied Energy*, 115, 216-225.
- [2] Sathyajothi, S., Jayavel, R., & Dhanemozhi, A. C. (2017). The fabrication of natural dye sensitized solar cell (DSSC) based on TiO<sub>2</sub> using henna and beetroot dye extracts. *Materials Today: Proceedings*, 4(2), 668-676.
- [3] Sarkar, T., Sen, M. K., & Nihar, S. (2015). Extraction of natural pigment from beet root and proper packaging of that red dye: A review. *J Agric Eng Food Technol*, 2(2), 116-8.
- [4] Guillén, E., Casanueva, F., Anta, J. A., Vega-Poot, A., Oskam, G., Alcántara, R., Fernández-Lorenzo, C. & Martín-Calleja, J. (2008). Photovoltaic performance of nanostructured zinc oxide sensitized with xanthene dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 200(2-3), 364-370.
- [5] Berni, A., Mennig, M., & Schmidt, H. (2004). Doctor blade. In *Sol-gel technologies for glass producers and users* (pp. 89-92). Springer, Boston, MA.
- [6] Syafinar, R., Gomesh, N., Irwanto, M., Fareq, M., & Irwan, Y. M. (2015). FT-IR and UV-VIS spectroscopy photochemical analysis of dragon fruit. *ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 10, 6354-6358.
- [7] Sengupta, D., Mondal, B., & Mukherjee, K. (2015). Visible light absorption and photo-sensitizing properties of spinach leaves and beetroot extracted natural dyes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 148, 85-92.
- [8] Ramamoorthy, R., Radha, N., Maheswari, G., Anandan, S., Manoharan, S., & Williams, R. V. (2016). Betalain and anthocyanin dye-sensitized solar cells. *Journal of Applied Electrochemistry*, 46(9), 929-941.
- [9] Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., Jakišić, M., Djilas, S., Vulić, J., & Stajčić, S. (2016). Encapsulation of Beetroot Pomace Extract: RSM Optimization, Storage and Gastrointestinal Stability. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5).
- [10] Tumbas Šaponjac, V., Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., Jakišić, M., Djilas, S., Vulić, J., & Stajčić, S. (2016). Encapsulation of beetroot pomace extract: RSM optimization, storage and gastrointestinal stability. *Molecules*, 21(5), 584.
- [11] Ben Haj Koubaier, H., Snoussi, A., Essaidi, I., Chaabouni, M. M., Thonart, P., & Bouzouita, N. (2014). Betalain and phenolic compositions, antioxidant activity of Tunisian red beet (*Beta vulgaris* L. conditiva) roots and stems extracts. *International journal of food properties*, 17(9), 1934-1945.
- [12] Chhikara, N., Kushwaha, K., Sharma, P., Gat, Y., & Panghal, A. (2019). Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: A critical review. *Food Chemistry*, 272, 192-200.
- [13] Escribano, J., Pedreño, M. A., García-Carmona, F., & Muñoz, R. (1998). Characterization of the antiradical activity of betalains from *Beta vulgaris* L. roots. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 9(3), 124-127.
- [14] von Elbe, J. H., Schwartz, S. J. and Hildenbrand, B. E. (1981). Loss and regeneration of betacyanin pigments during processing of red beets. *J. Food Sci.* 46, 1713-1715
- [15] Gómez, M. N., & Cifuentes, A. L. D. (2018). Caracterización Físico Química y Contenido Fenólico de la Remolacha (*Beta vulgaris* L.) en Fresco y Sometida a Tratamiento Térmico. *Revista Ion*, 31(1), 43-47.
- [16] Isah, K. U., Ahmadu, U., Idris, A., Kimpa, M. I., Uno, U. E., Ndamitso, M. M., & Alu, N. (2015). Betalain pigments as natural photosensitizers for dye-sensitized solar cells: the effect of dye pH on the photoelectric parameters. *Materials for Renewable and Sustainable Energy*, 4(1), 39.
- [17] Calogero, G., Di Marco, G., Cazzanti, S., Caramori, S., Argazzi, R., Di Carlo, A., & Bignozzi, C. A. (2010). Efficient dye-sensitized solar cells using red turnip and purple wild sicilian prickly pear fruits. *International journal of molecular sciences*, 11(1), 254-267. C. J. Kaufman, Rocky Mountain Research Laboratories, Boulder, Colo., personal communication, 1992. (Comunicación personal)



**Alvaro Marcelo Porcel Padilla**  
estudiante de último año de  
Ciencias ambientales.

# Adsorción en el tratamiento de aguas contaminadas

Noelia Delgado Pallares

**Resumen**—La contaminación ambiental producida por la actividad humana ha llegado hasta un recurso tan fundamental como el agua. Últimamente se está mejorando la eficacia y desarrollando nuevas técnicas para el tratamiento del agua, como es la adsorción. Este tratamiento depende de diversos factores como la estructura y propiedades de los adsorbentes, aunque los que mejor eficacia tienen son también los más costosos. Es por ello que se están buscando nuevos adsorbentes naturales mucho más económicos y respetuosos con el medio ambiente: los biosorbentes.

**Palabras Claves**— Adsorbentes, Adsorción, Agua residual, Biosorbentes, Contaminación.

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los problemas derivados de la contaminación han sufrido un incremento debido al crecimiento de los sectores industriales desde la revolución del 1760.

A esto se le suma toda la actividad humana, el uso de químicos sintéticos, metales y otros tóxicos; provocando un aumento de contaminación en las aguas, dañando así un recurso fundamental para la vida.

Debido a esto, la legislación cada vez es más estricta respecto a los vertidos de aguas y la limpieza de estas [1], por lo que se están buscando nuevas formas de descontaminación y remediación de las aguas residuales.

Entre los tratamientos de aguas residuales más efectivos para la retirada de contaminantes están: biodegradación, precipitación, intercambio iónico, cementación, técnicas electroquímicas, oxidación química, extracción con solventes, evaporación, filtración por membrana y adsorción [2]. Esta última, que se va a tratar en el presente artículo, es una de las más utilizadas en la actualidad debido a su simplicidad, eficiencia y reutilización de los componentes necesarios.

## 2. PROCESO DE ADSORCIÓN

### 2.1. Definición

La adsorción es un proceso que consiste en la transferencia superficial de compuestos entre dos fases distintas [3], donde una de ellas es un fluido (gas o líquido) y la otra es un compuesto sólido, de manera que los compuestos se pueden separar del seno de la primera fase adhiriéndose a la fase sólida [Figura 1]. Los compuestos que se quieren retirar se denominan adsorbatos y el material sólido que provee de la superficie para la adsorción se denominan adsorbentes [2].

Aunque los términos adsorción y absorción parezcan muy similares, hay una gran diferencia en estos dos procesos. A diferencia de la absorción, en un proceso de

adsorción no existe transferencia de masa entre las dos fases, sino que el adsorbato forma una capa en la superficie de la fase adsorbente.

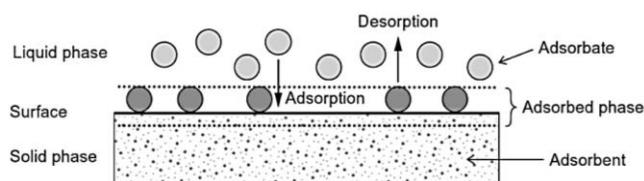


Fig. 1. Proceso de adsorción y términos importantes [2]

Para separar el adsorbato de los compuestos adsorbentes basta con cambiar las condiciones del medio, como la temperatura o el pH. Este proceso se denomina desorción y es muy útil para poder reutilizar los adsorbentes en el proceso de tratamiento de aguas [2].

Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de aguas, ya que es un proceso que puede retirar fácilmente una gran variedad de compuestos contaminantes mediante la adsorción de estos.

### 2.2. Mecanismo de adsorción

Entre los mecanismos de adsorción estudiados más comunes se encuentran la adsorción física, por interacciones de van der Waals o electrostáticas, por puentes de hidrógeno, por intercambio iónico, interacciones ácido base o hidrofóbicas, por precipitación, por mecanismos de óxido-reducción y por enlaces covalentes [4]. En general, todos estos mecanismos pueden ser clasificados en 4 tipos: la adsorción física, la química, la de intercambio iónico y la precipitación; aunque algunos autores incluyen el intercambio iónico como un mecanismo químico.

El mecanismo de adsorción depende del adsorbente utilizado, de la composición de este, la estructura y propiedades del contaminante y las condiciones del medio donde se produce la transferencia [4]. Además, dependiendo de estas variables, pueden ocurrir simultáneamente varios de los mecanismos mencionados anteriormente.

### 2.3. Termodinámica del proceso

La energía de Gibbs del proceso de adsorción, un parámetro termodinámico que representa la espontaneidad (el proceso es espontáneo termodinámicamente cuando  $\Delta G < 0$ ) y la facilidad de que se produzca este proceso, viene dada por la siguiente ecuación (1):

$$dG = -SdT + Vdp + \sum_i \mu_i dn_i + \sigma dA \quad (1)$$

Donde S es la entropía, T la temperatura, V el volumen, p la presión,  $\mu$  el potencial químico,  $n_i$  el número de moles,  $\sigma$  la tensión de la superficie y A es la superficie [2].

Por tanto, el proceso de adsorción no solo depende de la temperatura, la presión o la composición del medio, sino que también depende del área superficial. Para conseguir una buena eficacia en la técnica, es necesario una gran superficie de contacto entre las dos fases, por lo que los materiales utilizados para este proceso tienen una gran porosidad.

## 3. ADSORBENTES

Los adsorbentes utilizados en el tratamiento de aguas contaminadas pueden ser naturales (arcilla, zeolita, óxidos o biopolímeros) o sintéticos (carbón activo, poliméricos, etc). También existen los biosorbentes como la biomasa microbiana proveniente de hongos y bacterias [4]. En general, debido a su mayor eficacia, los adsorbentes más utilizados son los sintéticos, sobre todo el carbón activo. No obstante, en los últimos años se ha prestado un mayor interés en los adsorbentes naturales y los residuos y subproductos provenientes de otros sectores e industrias, que son más económicos respecto a los sintéticos.

### 3.1. Carbon activo

Es el adsorbente que se usa mayoritariamente en la industria ya que son los más eficaces debido a su estructura porosa y su naturaleza química que los hace fácilmente manipulables químicamente para modificar sus características [4]. Esto hace que su espectro de actuación sea bastante amplio, pudiendo retirar de las aguas una gran variedad de compuestos diferentes.

Una ventaja de estos sistemas frente al tratamiento por oxidación química (que es uno de los más utilizados en la remediación de aguas residuales) es que con el uso del carbón activo no se generan subproductos.

Aún así, el uso de carbón activo también tiene algunas desventajas, como su alto precio. Por otro lado, al ser poco selectivo, su rápida saturación hace que se requieran procesos periódicos de regeneración para separar los contaminantes del carbón activo (desorción) y poder así reutilizarlo, de manera que se abarataría su coste. Sin embargo, una parte importante del carbón activo se pierde en el proceso de regeneración [5], por lo que es necesario una mayor investigación en la mejora de este proceso para conseguir menores pérdidas del material.

### 3.2. Otros adsorbentes convencionales

Los materiales más comunes que sustituyen al carbón activo en la industria son las zeolitas (minerales porosos aluminosilicatos), las alúminas activadas comerciales

(silicatos), geles de silicio, resinas de intercambio iónico e incluso arenas [4].

Este tipo de materiales tienen la ventaja respecto al carbón activo de no perderse parte de este en la regeneración del material, aunque siguen teniendo un alto precio.

### 3.3. Adsorbentes no convencionales: Biosorbentes

Estos adsorbentes suelen ser subproductos biológicos de sectores como el agrícola o industrias forestales. Algunos de ellos serían los microorganismos (hongos, bacterias, algas) o productos de estos, el algodón, la celulosa o los alginatos, e incluso lodos activados [4].

El interés de este tipo de compuestos viene dado por su buena eficacia y porque son muy abundantes en la naturaleza, por lo que muchas veces pueden ser considerados residuos industriales y su tratamiento podría suponer un problema para las empresas. Esto último hace que su coste sea mucho menor que el de otras alternativas de adsorbentes [6].

No obstante, a pesar de sus numerosas ventajas, estos compuestos no suelen utilizarse más allá de a escala de laboratorio, ya que, normalmente, son muy selectivos, por lo que es poco eficaz para mezclas complejas de contaminantes en las aguas residuales.

## 4. BIOSORBENTES

Muchos estudios han demostrado la eficacia de diversos tipos de biomasa y seres vivos para su uso como biosorbentes en el tratamiento de aguas contaminadas.

Hasyimah et al. [7] observaron la capacidad de adsorción de células muertas de la bacteria *Aureispira sp.* CCB-QB1 para retirar tintes y metales pesados de aguas contaminadas por estos compuestos y consiguieron, después de unos 10 min de incubación, una eficacia de retirada del 88,1 % de rojo Congo y un 90 % de retirada de  $Fe^{3+}$  y  $Cu^{2+}$ .

Por otro lado, Ang et al. [8] estudiaron el uso de piel de rambután, piel de fruta de la pasión, semillas de longan, de chía, y de papaya, y luffa como biosorbentes para el tratamiento de aguas contaminadas con nitratos. Se concluyó que la piel de la fruta de la pasión era el mejor biosorbente para este tipo de compuestos puesto que este material tenía una gran porosidad y superficie con grupos funcionales necesarios para la adsorción química de los nitratos.

A su vez, Stjepanović et al. [9] utilizaron residuos forestales de 10 especies distintas como biosorbente para retirar el colorante rojo Congo de aguas contaminadas. Los resultados mostraron la mejor remediación con un 71,8 % de recuperación del rojo Congo en la especie de álamo euroamericano.

Lingjun et al. [10] demostraron la eficacia de la carbonización de lodos de depuradoras y su activación física y química para su uso como biosorbente en el tratamiento de aguas residuales.

Además, también pueden utilizarse organismos mayores como plantas para su uso en fitorremediación, ya que estas tienen una gran capacidad de adsorción de algunos tipos de contaminantes. Nieva et al. [11] determinaron la eficacia del jacinto de agua (*Eichhornia crassipes*) en la retirada del metal pesado  $Pb^{2+}$  de las aguas residuales industriales, con

una capacidad de adsorción del biosorbente a las 24 horas de 0.743 mg/g, sin haber sido tratado o activado previamente.

## 5. CONCLUSIÓN

La adsorción es un proceso muy interesante y con grandes aplicaciones industriales para el tratamiento de las aguas residuales.

Actualmente, los adsorbentes más usados son los sintéticos como el carbón activo o algunas resinas, pero los biosorbentes son una nueva categoría emergente de adsorbentes que presentan grandes propiedades.

Aunque los biosorbentes no hayan sido aplicados aún a la industria, se ha demostrado en numerosos estudios a escala de laboratorio que presentan un gran potencial industrial ya que tienen buena eficacia de retirada de contaminantes, algunos son específicos y son menos costosos y más respetuosos con el medioambiente que los materiales sintéticos.

Es por ello que deberían realizarse nuevos estudios a escala piloto que confirmen la eficacia de estos materiales o de mezclas de los mismos en procesos de adsorción industriales para conseguir procesos más verdes, eficientes y económicos para la descontaminación de las aguas.

## 6. REFERENCIAS

- [1] G. Crini and E. Lichtfouse, "Advantages and disadvantages of techniques used for wastewater treatment," *Environmental Chemistry Letters*, vol. 17, no. 1. Springer Verlag, pp. 145–155, Mar. 01, 2019, doi: 10.1007/s10311-018-0785-9.
- [2] E. Worch, *Adsorption Technology in Water Treatment*. De Gruyter, pp. 1-19, 2021.
- [3] D. Mangla, A. Abbasi, S. Aggarwal, K. Manzoor, S. Ahmad, and S. Ikram, "Effective removal of 'non-biodegradable' pollutants from contaminated water," *Photocatal. Perspect. Mech. Appl.*, pp. 159-186, January 2019.
- [4] G. Crini, E. Lichtfouse, L. D. Wilson, and N. Morin-Crini, "Conventional and non-conventional adsorbents for wastewater treatment," *Environmental Chemistry Letters*, vol. 17, no. 1. Springer Verlag, pp. 195–213, Mar. 01, 2019, doi: 10.1007/s10311-018-0786-8.
- [5] A. Larasati, G. D. Fowler, and N. J. D. Graham, "Insights into chemical regeneration of activated carbon for water treatment," *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 9, no. 4. Elsevier Ltd, Aug. 01, 2021, doi: 10.1016/j.jece.2021.105555.
- [6] H. Sadegh, M. Mazloumbilandi, and M. Chahardouri, "Low-cost materials with adsorption performance," in *Handbook of Ecomaterials*, vol. 5, pp. 3401–3432 Springer International Publishing, 2019.
- [7] N. A. R. Hasyimah, G. Furusawa, and A. A. Amirul, "Biosorption of a dye and heavy metals using dead cells of filamentous bacterium, *Aureispira* sp. CCB-QB1," *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, vol. 18, no. 6, pp. 1627–1636, Jun. 2021, doi: 10.1007/s13762-020-02918-3.
- [8] B. Y. H. Ang, Y. H. Ong, and Y. S. Ng, "Investigation on the removal of nitrate from water using different types of biosorbents," in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Feb. 2021, vol. 646, no. 1, doi: 10.1088/1755-1315/646/1/012010.
- [9] M. Stjepanović, N. Velić, A. Galić, I. Kosović, T. Jakovljević, and M. Habuda-Stanić, "From waste to biosorbent: Removal of congo red from water by waste wood biomass," *Water (Switzerland)*, vol. 13, no. 3, Feb. 2021, doi: 10.3390/w13030279.
- [10] L. Kong, M. Su, K. Shih, and D. Chen, "Carbonization of sewage sludge as an adsorbent for organic pollutants," in *Industrial and Municipal Sludge: Emerging Concerns and Scope for Resource Recovery*, pp. 475–501 Elsevier, 2019.
- [11] A. D. Nieva, M. D. D. Ang, H. G. Hipolito, E. J. Calderon, and K. R. S. Pamintuan, "Adsorption of Pb (II) Using Partially Deproteinized Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*) Roots," in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, vol. 563, no. 1, Nov. 2020, doi: 10.1088/1755-1315/563/1/012009.



**Noelia Delgado Pallares** recibió el título de Biotecnología con especialidad en Industrias Biotecnológicas por la Universidad de Cádiz en 2020. Actualmente, estudiante del máster oficial en Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria en la Universidad Pablo de Olavide.

# Alteración de la calidad del agua por acciones antrópicas en la zona rural de Ocamonte Colombia

Nelson Andrey Navas Gallo, Luis Daniel Mejía Estevez

**Resumen**—En el siguiente artículo se describe el proyecto de investigación que tuvo como finalidad identificar la alteración ambiental a través de la evaluación de impactos ambientales en la fuente hídrica la Lejía, ubicada en la zona rural del municipio de Ocamonte Departamento de Santander Colombia, afectada por las acciones antrópicas que allí se realizan, describiendo los componentes sociales, ambientales, culturales y económicos del municipio, realizando de igual forma la caracterización de la fuente hídrica, para precisar el estado en el que se encuentra el agua de acuerdo al cumplimiento de la normatividad para aguas residuales, también se elaboró una matriz para cuantificar los impactos ambientales, generados por las acciones antrópicas. Los resultados de la caracterización de la fuente determinan que la mayoría de los parámetros analizados en el vertimiento, superan los valores máximos permitidos según la normatividad colombiana, y la zona de periferia al vertimiento se encuentra alterada. Con este trabajo se pretende detallar las alteraciones que se generan por las actividades antrópicas cotidianas en un corregimiento de un municipio normal de Colombia.

**Palabras Claves**— Agua Residual, Fuente Hídrica, Impacto Ambiental, Planta de Tratamiento, Vertimiento.

## 1. INTRODUCCIÓN

La contaminación de las fuentes hídricas es y ha sido una problemática que cada vez está cogiendo mayor fuerza, por la incorrecta disposición de los residuos que son producidos en las diferentes actividades y que finalmente llegan a los ecosistemas acuáticos, generando impactos ambientales, que en muchas ocasiones son irreversibles. Esto se debe a la deficiente gestión pública y la falta de información que se tiene sobre las consecuencias de deteriorar el medio ambiente, principalmente las fuentes hídricas las cuales son fundamentales para la vida [1].

De igual forma otra afectación sobre las fuentes hídricas se da por la ausencia de plantas de tratamiento de aguas residuales domésticas-PTAR, esta problemática es habitual en la mayoría de los municipios de Colombia al no tener los recursos suficientes para la implementación de sistemas autosuficientes y eficaces para tratar las aguas residuales, actualmente más del 50% de las PTAR existentes presentan problemas de operación debido a que los recursos son insuficientes, por lo cual la gran mayoría de descargas directas de vertidos llegan con altas cargas de contaminantes orgánicos a las fuentes hídricas o al suelo [2].

Las actividades agrícolas también son responsables de la contaminación del recurso hídrico debido a la utilización de pesticidas y herbicidas que son utilizados en la mayoría de las actividades agrícolas [3], según una investigación de la FAO las actividades domésticas del campo generan hasta el 70% de los nitratos y fosfatos presentes en el agua, ya que no se tiene un control de los químicos y fertilizantes que se adicionan a los cultivos y que poste-

riormente sus residuos llegan a las fuentes hídricas superficiales y subterráneas por escorrentía e infiltración [4].

Una de las alternativas de solución para esta gran problemática fue ejecutar un diagnóstico del estado de la fuente hídrica, mediante una caracterización con información primaria y secundaria, de esta forma se logró establecer el estado actual de la fuente hídrica, la cual permitirá tomar medidas por parte de las autoridades ambientales y municipales [5].

## 2. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

### 2.1. Caracterización de la fuente hídrica

La caracterización y toma de muestras de las aguas se realizó teniendo en cuenta el protocolo de monitoreo del IDEAM "Toma de muestras de aguas residuales domésticas" [6].

A continuación, en la tabla 1 se presenta los diferentes parámetros analizados en cada uno de los puntos de muestreo seleccionados en la fuente.

TABLA 1  
PARAMETROS Y PUNTOS DE MUESTREO ANALIZADOS

Punto de Monitoreo	100 metros Aguas Arriba	100 metros Aguas Abajo	Punto de Vertimiento
Parámetro analizado	DBO <sub>5</sub> DQO	DBO <sub>5</sub> DQO	DBO <sub>5</sub> DQO Sólidos Totales Coliformes Grasas y Aceites

## 2.2. Impactos ambientales

La valoración de los impactos ambientales se realizó mediante el método de Vicente Conesa, a partir de actividades cotidianas que se realizan en la zona rural del municipio como: Ganadería, piscicultura, porcicultura, agricultura, funcionamiento de trapiches, construcciones civiles y principalmente la generación de Aguas Residuales [8].

En la tabla 2 se describen cada uno de los rangos de los criterios de la Metodología de Conesa para realizar la evaluación del impacto ambiental generados. Los criterios en los que se basó la matriz fueron: Importancia Ambiental (I.A.), Extensión (EX), Intensidad (IN), Momento (MO), Persistencia (PR), Reversibilidad (RV), Sinergia (SI), Acumulación (AC), Recuperabilidad (MC), Efecto (EF) y Periodicidad (PR) [7].

Según el valor arrojado en la ecuación de la Importancia Ambiental, se realizó el análisis de la valoración teniendo como base la tabla 2, donde se detalla los rangos de calificación de acuerdo a la cuantificación desarrollada (1)

$$I.A = \pm [3i + 2EX + MO + PE + RV + SI + AC + EF + PR + MC] \quad (1)$$

TABLA 2  
RANGOS DE LA IMPORTANCIA AMBIENTAL

Valor IA	Calificación	Significado	Categoría
<25	Bajo	La afectación de este es irrelevante en comparación con los fines y objetivos del Proyecto en cuestión	
25 y 50	Moderado	La afectación de este no precisa prácticas correctoras o protectoras intensivas.	
50 y 75	Severo	La afectación de este exige la recuperación de las condiciones del medio a través de medidas correctoras o protectoras.	
>75	Critico	La afectación de este es superior al umbral aceptable. Se produce una pérdida permanente de la calidad en las condiciones ambientales. No hay posibilidad de recuperación alguna.	
Los valores con signo + se consideran de impacto nulo			

Para finalizar la evaluación de impacto ambiental se analizaron los impactos más relevantes en los diferentes factores, de acuerdo a los resultados obtenidos con la aplicación del método de Conesa.

## 3. RESULTADOS

### 3.1. Caracterización de la fuente

#### Medición del caudal

La medición del caudal se realizó en 3 puntos, para el punto del vertimiento se aplicó el método volumétrico, y el método del flotador para los puntos 100 metros aguas arriba y 100 metros aguas abajo; en la tabla 3 se plasma los valores del caudal para los puntos de monitoreo, donde se determina un aumento del caudal después del punto de vertimiento principal.

TABLA 3  
VALORES DEL CAUDAL PARA LOS PUNTOS DE MONITOREO

Punto de Monitoreo	Método	Valor
Aguas Arriba	Flotador	2,71 m <sup>3</sup> /s
Aguas Abajo	Flotador	2,78 m <sup>3</sup> /s
Vertimiento	Volumétrico	0,8 L/s

#### Comparación Análisis de laboratorio con las Resolución 0631 del 2015

En la tabla 4 se muestran los valores de los parámetros analizados en la fuente hídrica la Lejía, y la comparación con la legislación Colombiana Resolución 0631 del 2015 de los valores máximos permitidos para descargas de aguas residuales.

TABLA 4  
COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DEL PUNTO DE VERTIMIENTO CON LA RESOLUCIÓN 0631 DEL 2015

Parámetro	Valor Normatividad	Punto de Vertimiento	Cumple	No cumple
DQO mg/L	180	417		X
O <sub>2</sub>				
DBO <sub>5</sub> mg/L	90	120		X
O <sub>2</sub>				
Sólidos Totales mg/L	90	179		X
Grasas y Aceites mg/L	20	67,7		X
ph Unidades de ph	6-9	6,7	X	
Coliformes	N/A	2,30x10 <sup>7</sup>		

A continuación, se describen los parámetros que no cumplieron los valores máximos permitidos en la Resolución 0631 del 2015.

#### DQO

De acuerdo con los resultados de los análisis del Laboratorio el parámetro DQO que hace referencias se obtuvo un valor de 417 mg/L O<sub>2</sub> estando por encima del valor máximo permitido en la Resolución 0631 del 2015, este valor tan elevado puede ser resultado de las actividades relacionadas con los cultivos agrícolas donde se utilizan pesticidas los cuales son agentes importantes en el incre-

mento de la demanda química de oxígeno en las aguas residuales.

### DBO<sub>5</sub>

El resultado del parámetro de la DBO<sub>5</sub> que hace referencia a la medida de la cantidad de oxígeno requerido para la oxidación de la materia biodegradable presente en la muestra de agua, como resultado de la oxidación bioquímica en presencia de aire [3], se obtuvo un resultado de 120 mg/L O<sub>2</sub>, comparándolo con el valor máximo permitido en la Resolución 0631 del 2015 no cumple con la Normativa, este resultado de la DBO<sub>5</sub> supera la normativa, se infiere que es debido a las actividades relacionadas con el funcionamiento de restaurante y elaboración de productos de gastronomía y lavado de bovinos muertos en la zona rural. Este tipo de actividades descargan las aguas residuales directamente a la fuente hídrica con altos contenidos de residuos, los cuales generan que el valor de la DBO<sub>5</sub> se aumente.

### Sólidos Totales

De acuerdo a los resultados de análisis del Laboratorio para los sólidos totales se obtuvo un valor de 179 mg/L sobrepasando el valor máximo permitido que establece la Resolución 0631 del 2015. Este valor se altera por las actividades de recreación y turismo, y construcción de viviendas, los cuales descargan los residuos generados a la fuente hídrica aumentando los valores de Sólidos Totales.

### Grasas y Aceites

Las grasas y aceites son considerados contaminantes del agua, al considerarse sustancias lipídicas, que, al no mezclarse con el agua, permanecen en la superficie generando natas y en muchas ocasiones espuma. A partir del resultado obtenido en el análisis del Laboratorio el valor para Grasas y Aceites fue de 67,7 mg/L, el cual según la normativa no cumple; este valor se infiere que se presenta debido a las Descargas directas de los residuos que se generan en las viviendas producto de las actividades domésticas y de las actividades de gastronomía, los cuales en su contenido tienen grandes cantidades de grasas las cuales van directamente a la fuente [3].

### Comparación entre los valores de los puntos de muestreo aguas arriba y aguas abajo.

En la caracterización de la fuente hídrica la Lejía se realizó el monitoreo en los puntos de monitoreo 100 metros aguas abajo del punto de vertimiento y 100 metros aguas arriba del punto de vertimiento con el fin de realizar la comparación de los parámetros de la DBO<sub>5</sub> y la DQO en estos puntos, y de esta forma analizar el grado de asimilación de la carga orgánica por parte de la quebrada. En la tabla 5 se muestran los valores derivados del análisis de laboratorio para la DBO<sub>5</sub> y la DQO Aguas abajo y Aguas Arriba.

TABLA 5  
COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS AGUAS ABAJO Y AGUAS ARRIBA

Parámetro	Aguas Arriba	Aguas Abajo
DBO <sub>5</sub> (mg/L O <sub>2</sub> )	< 1	5,44
DQO (mg/L O <sub>2</sub> )	< 20	24,3
Ph (unidades de Ph)	7,1	7,3
T° (C°)	22,7	22,6

De acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis de laboratorio para los parámetros de DBO<sub>5</sub> y DQO aguas arriba y aguas abajo del punto de vertimiento se confirma que 100 metros aguas arriba los valores de estos parámetros demuestra que las intervenciones antrópicas son mínimas o nulas, pero que 100 metros abajo después de la descarga del vertimiento los valores aumentan significativamente, demostrando que el vertimiento si impacta directamente la fuente hídrica, pero también se demuestra que la fuente hídrica tiene la capacidad de asimilar la carga contaminante en un alto porcentaje.

### Índice de biodegradabilidad

Se determinó el índice de biodegradabilidad el cual es la relación entre la DBO<sub>5</sub>/DQO para cada uno de los puntos de monitoreo analizados [9]. A continuación, en la tabla 6 se registran los valores de biodegradabilidad para cada punto de muestreo.

TABLA 6  
ÍNDICES DE BIODEGRADABILIDAD PARA CADA PUNTO DE MONITOREO

Punto de muestreo	Relación DBO <sub>5</sub> /DQO	Índice de Biodegradabilidad
Aguas Arriba	1/20	0,05
Aguas Abajo	5,44/24,3	0,22
Vertimiento	120/417	0,28

La relación DBO<sub>5</sub>/DQO es utilizada para calcular el índice de biodegradabilidad de los contaminantes presentes en la muestra de análisis, este indica que tan biodegradable pueden llegar a ser los contaminantes mediante procesos de tratamiento de una PTAR o en caso contrario si estos contaminantes requieren otros procesos al ser poco biodegradables [9]. En la tabla 7 se relacionan los rangos establecidos del Índice de Biodegradabilidad.

Según los valores de biodegradabilidad obtenidos para los puntos de monitoreo analizados se analiza que aguas arriba los contaminantes son poco biodegradables y aguas abajo y en el vertimiento son sustancias biodegradables.

TABLA 7  
RANGOS ÍNDICES DE BIODEGRABILIDAD

Relación	Poco Biodegradable	Biodegradable	Muy Biodegradable
DBO <sub>5</sub> /DQO	<0,2	0,2-0,4	>0,4

### 3.2 Impactos ambientales

En la tabla 8 se presenta la calificación ambiental para cada criterio de acuerdo con cada una de las actividades que se desarrollan en la zona de estudio. Donde se plasma que la afectación al recurso agua es crítica, y de igual forma se impacta el aire, la flora, fauna y el suelo.

TABLA 8  
VALORACIÓN AMBIENTAL

Impacto	IA	Impacto
Variación de las Propiedades fisicoquímicas del suelo	44	Moderado
Cambios en los usos del suelo	52	Severo
Generación de residuos sólidos	34	Moderado
Aumento Valor de Predios	15	Nulo
Generación de Olores	34	moderado
Alteración de la calidad del paisaje	64	Severo
Incremento de Sólidos en el agua	76	Crítico
Generación de ingresos económicos	16	Nulo
Modificación de la Diversidad florística	46	moderado
Variación en la Diversidad faunística	41	moderado
Generación de empleos	17	Nulo
Aparición de Enfermedades	22	Compa
Contaminación del aire	50	Severo

## 4. CONCLUSIONES

Según el reporte de resultados para los análisis de DQO, DBO, variables microbiológicas y otros compuestos de interés, las concentraciones obtenidas en la caracterización de la quebrada no cumplen con los valores máximos permitidos para la normativa colombiana de vertimientos de aguas residuales domesticas Resolución 0631 del 2015.

A través de la evaluación de impactos ambientales se evidenció que el componente más afectado por las acciones antrópicas es el agua ya que se está generando un cambio drástico en la calidad del recurso hídrico.

Es de vital importancia la aplicación de medidas ambientales para contrarrestar la problemática socioambiental debido a las actividades antrópicas que están afectando el medio natural directamente y que requieren un cambio para conservar los recursos naturales de la zona de la fuente hídrica la Lejía.

## 5. REFERENCIAS

- [1] E. Ruiz, «La agricultura y la ganadería, las actividades primarias que más contaminan el agua,» 2018. [En línea]. Available: <https://www.efeverde.com/noticias/contaminacion-agua-agricultura-ganaderia-fao/#:~:text=CONTAMINACI%C3%93N%20AGUA-,La%20agricultura%20y%20la%20ganader%C3%ADa%2C%20las%20actividades,que%20m%C3%A1s%20contaminan%20el%20agua&text=La%20agricultura%20y%20la%20g.>
- [2] E. DIAZ, «EL TRATAMIENTO DE AGUA RESIDUAL DOMÉSTICA PARA EL DESARROLLO LOCAL SOSTENIBLE,» 2012. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: [HTTPS://WWW.REDALYC.ORG/PDF/401/40123894005.PDF](https://www.redalyc.org/PDF/401/40123894005.PDF)
- [3] R. S. RAMALHO, «TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES,» DE TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES, SEVILLA, REVERTÉ, 2003.
- [4] J. OBANDO, «LA DEUDA HISTORICA DE LA GESTIÓN DE LOS RESIDUOS EN EL PAIS,» 2020. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: LA DEUDA HISTORICA DE LA GESTIÓN [HTTPS://MEDIOAMBIENTE.UEXTERNADO.EDU.CO/LA-DEUDA-HISTORICA-DE-LA-GESTION-DE-RESIDUOS-EN-EL-PAIS-DISPOSICION-DE-BASURAS-EN-FUENTES-HIDRICAS-Y-CONTAMINACION-AMBIENTAL/.](https://medioambiente.uexternado.edu.co/la-deuda-historica-de-la-gestion-de-residuos-en-el-pais-disposicion-de-basuras-en-fuentes-hidricas-y-contaminacion-ambiental/)
- [5] D. BUITRAGO, «CONTAMINACIÓN DE LAS FUENTES HIDRICAS EN COLOMBIA,» 2019. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: CONTAMINACIÓN DE L [HTTPS://WWW.ACADEMIA.EDU/15464266/CONTAMINACI%C3%B3N\\_EN\\_LAS\\_FUENTES\\_H%C3%ADRICAS\\_DE\\_COLOMBIA.](https://www.academia.edu/15464266/CONTAMINACI%C3%B3N_EN_LAS_FUENTES_H%C3%ADRICAS_DE_COLOMBIA.)
- [6] IDEAM, «TOMA DE MUESTRAS DE AGUAS RESIDUALES,» 2008. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: [HTTP://WWW.IDEAM.GOV.CO/DOCUMENTOS/14691/38158/TOMA\\_MUESTRAS\\_AGUASRESIDUALES.PDF/F5BADDF0-7D86-4598-BEBD-0E123479D428.](http://www.ideam.gov.co/documentos/14691/38158/TOMA_MUESTRAS_AGUASRESIDUALES.PDF/F5BADDF0-7D86-4598-BEBD-0E123479D428)
- [7] J. ARBOLEDA, «MANUAL DE EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PROYECTOS OBRA U ACTIVIDAD,» 2008. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: [HTTPS://WWW.ACADEMIA.EDU/34461272/MANUAL\\_EIA\\_JORGE\\_ARBOLEDA\\_1.](https://www.academia.edu/34461272/MANUAL_EIA_JORGE_ARBOLEDA_1.)
- [8] A. O. SANTANDER, «ESQUEMA DE ORDENAMIENTO TERRITORIAL,» OCA-MONTE, 2003.
- [9] J. ROMERO, «TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES,» 2002. [EN LÍNEA]. AVAILABLE: [HTTPS://IDOC.PUB/DOCUMENTS/TRATAMIENTO-DE-AGUAS-RESIDUALES-TEORIA-Y-PRINCIPIOS-DE-DISEO-JAIRO-ALBERTO-ROMERO-ROJASPDF-D4F7QR82E64P.](https://idoc.pub/document/tratamiento-de-aguas-residuales-teoria-y-principios-de-diseo-jairo-alberto-romero-rojaspdf-d4f7qr82e64p.)

# La Talidomida

Javier Carrión Padilla

**Resumen**—Lo que, a priori, parecía un fármaco novedoso e innovador pasa a ser una pesadilla para todas las madres consumidoras y sus hijos. La razón es el desconocimiento de la isomería óptica y sus posibles efectos. La empresa farmacéutica, lejos de reconocer su fallo en el momento, tarda en indemnizar a los afectados y, si las autoridades se lo permiten, acaban por no hacerlo. Analizaremos el compuesto y explicaremos brevemente el caso.

**Palabras Claves**— Enantiómeros, Fármacos, Grünenthal, Isomería, Talidomida.

## 1. ¿QUÉ SON LOS ENANTIÓMEROS?

Para entender el desastre que ocurrió con el fármaco es necesario entender antes cuál era el error del fármaco.

Los enantiómeros son moléculas que tienen imágenes especulares no superponibles, es decir, son asimétricos. Las moléculas que son enantiómeros tienen un carbono quiral, es decir, con cuatro sustituyentes diferentes (destacado en verde en la ilustración 1) [1][4].

Por lo tanto, para una sola molécula podemos encontrar dos enantiómeros no superponibles: uno R (del latín *rectus*: derecha) y otro S (del latín *sinister*: izquierda) [1][4]. Por ejemplo:

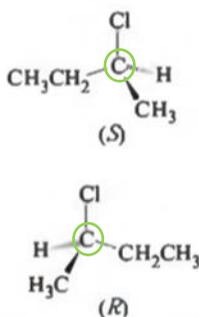


Figura 1: Los dos enantiómeros del 2-Clorobutano.

Dos compuestos con dicha isomería presentan propiedades químicas y físicas idénticas, pero, como el caso en el que nos encontramos, en medios quirales, como puede ser la luz polarizada o receptores celulares, su actividad cambia.[1][4]

## 2. LA TALIDOMIDA

### 2.1. Enantiómeros.

La talidomida o (RS)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindol-1,3-diona según la IUPAC tiene una fórmula molecular de:  $C_{13}H_{10}N_2O_4$ . [2]

Por lo tanto, su peso molecular es de 258 g/mol aprox.

$$\begin{array}{l} C: 13 \times 12 = 156g/mol \\ H: 1 \times 10 = 10g/mol \\ N: 14 \times 2 = 28g/mol \\ O: 16 \times 4 = 64g/mol \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} C \\ H \\ N \\ O \end{array}} \right\} 156+10+28+64=258 \text{ g/mol}$$

Como ya hemos dicho, esta molécula tiene dos isómeros: el (R)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindol-1,3-diona, responsable del efecto sedante deseado:

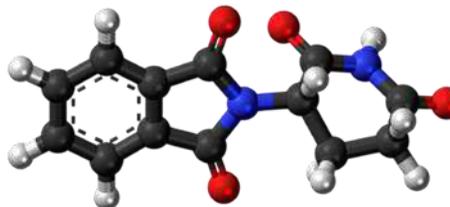


Figura 2: Enantiómero R de la Talidomida.

Asimismo, existe el (S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindol-1,3-diona, responsable de los efectos teratogénicos:

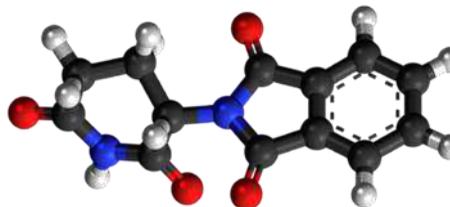


Figura 3: Enantiómero S de la Talidomida.

Como podemos ver en el dibujo ilustrativo inferior, al igual que las manos, la molécula es quiral, es decir, sus imágenes especulares no son coincidentes.[12]

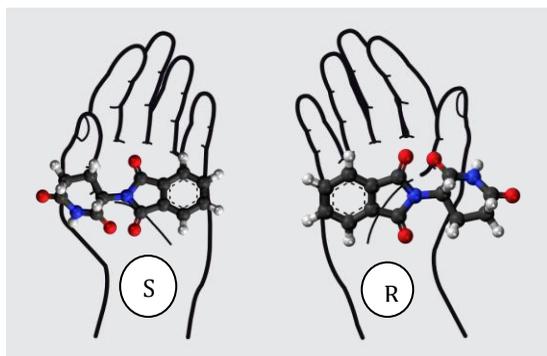
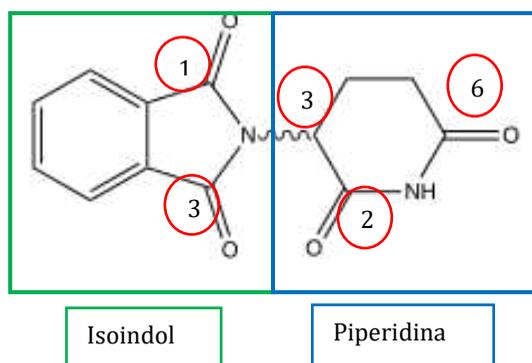


Figura 4: Comparativa entre los enantiómeros de la Talidomida

## 2.2 Análisis de la Molécula.

A continuación, para facilitar la comprensión de la molécula la analizaremos parte a parte según su fórmula anteriormente dicha:

Figura 5: Análisis de la molécula.



Como podemos observar, la estructura principal es el **isoindol** (Benceno+Pentano), en este caso tiene dos cetonas: una en el carbono 1 y otra en el 3. En el lugar 2, existe un radical: **una piperidina**. Éste es un hexano con dos radicales de cetona en los lugares 2 y 6 y, en el lugar 3, se enlaza con la estructura principal.[1][2][4]

## 2.3 ¿Por qué los enantiómeros pueden actuar de diferentes maneras?

Como hemos dicho, la actividad de los compuestos con enantiómeros difiere en medios quirales como pueden ser los receptores. Por esta razón las enzimas son estructuras del organismo con zonas de  $\alpha$ , este giro se debe a una cadena de exclusivamente S-aminoácidos.[1][4][13]

Pero ¿por qué a veces es reconocido por los receptores de diferentes maneras?

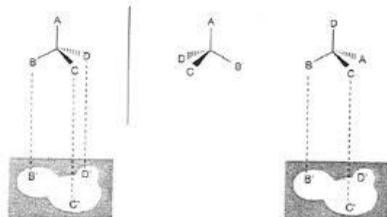


Figura 6: Ajuste enantiómeros-receptor.

A veces, la unión de moléculas a los receptores influyen sólo entre la diferencias de sabores como el dulce y el amargo (S,S-Aspartamo y R,R-Aspartamo, respectivamente) o de olores entre limón y naranja (S-Limoneno y R-Limoneno, respectivamente).[7][10][13]

## 2.4 Fármacos con Enantiómeros.

Ésto nos lleva a preguntarnos: ¿Hay más fármacos con enantiómeros? La respuesta es: si, la gran mayoría tienen enantiómeros.

Podemos distinguir 4 diferentes casos de propiedades farmacológicas de medicamentos con enantiómeros:

1. Ambos compuestos presentan propiedades terapéuticas idénticas.
2. Los dos compuestos presentan propiedades terapéuticas activas, pero con diferentes potencias. Es el caso del (S)-salbutamol (broncodilatador) y su variedad (R) (la forma R difiere sólo en su menor eficacia). Se le llama **eutómero** al de mayor eficacia y **distómero** al de menor.
3. Los compuestos tienen diferentes actividades farmacológicas. Este es el caso de la (R)-Talidomida, que produce un efecto sedante, y la (S)-Talidomida, que produce efecto teratogénico. O la R-fluoxetina, usado para tratar la depresión, y la S-fluoxetina, que se utiliza para tratar la migraña.
4. Sólo un compuesto es activo. Es el caso del 2-(4-isobutilfenil)propiónico o ibuprofeno; mientras que su forma S es activa, la forma R no lo es. Sin embargo, el mismo organismo se encarga de, mediante actividad enzimática, transformar la forma R en S.

Parece clara la importancia de la existencia de enantiómeros farmacológicos para tanto la economía de las empresas como la vida humana. Por lo tanto, desde el descubrimiento de ello y el desastre que tratamos se le ha dado una gran importancia a la hora de la fabricación de fármacos. Normalmente, los medicamentos que tomamos es una mezcla racémica del compuesto, es decir, un 50% de la forma R y un 50% de la forma S, como es el caso del ibuprofeno.[7][10][13]

## 3. EL DESASTRE DE LA TALIDOMIDA

### 3.1 Historia de la Talidomida a Nivel Mundial.

Todo empieza en 1957 con la aparición de un nuevo somnífero y tranquilizante milagroso, ya que, en contraste con los barbitúricos hasta entonces usados, su sobredosis no ocasionaba la muerte y no creaba adicción. Su nombre: Contergan, especialmente recomendado para mujeres en sus primeras semanas de embarazo, tal como ponía en el envase. Comercializado por *Grünenthal*®.

El fármaco innovador se difundió por todo el mundo con múltiples nombres comerciales. Sin embargo, había un pequeño problema, no se habían estudiado los posibles efectos secundarios en las personas. Las consecuencias no tardaron en llegar. A partir de 1958 aumentó el número de niños que nacían con malformaciones congénitas por alguna razón inexplicable para los gobiernos. Aunque había rumores de

que el causante de tales malformaciones eran las pruebas nucleares en Siberia y el océano Pacífico. En 1960, dos médicos de la clínica universitaria de Hamburgo, Claus Knapp y Widuking Lenz trataron de encontrar la causa de dichos casos. El español Claus Knapp recuerda: “Eran casos terribles, niños que nacían sin brazos ni piernas.” Tras realizar una historia clínica de muchas madres de hijos con malformaciones encontraron que muchas de ellas habían consumido el nuevo fármaco milagroso: La talidomida.

En 1961 Contergan fue retirado del mercado alemán. No obstante, en España el fármaco se vendió hasta principios de 1963. Cabe destacar la labor de la Doctora Frances Kelsey revisora de la FDA, que se negó a comercializar el medicamento hasta que hubiera más estudios que demostraran la inocuidad en las personas del *kevadon* (nombre comercial de la talidomida). Ésto sirvió para que en 1962 el presidente Kennedy le otorgara la Medalla presidencial por servicios distinguidos.

Se calcula que nacieron en torno a 10.000 niños con malformaciones en todo el mundo. El fármaco tenía una tasa de mortandad fetal del 40%.

En 1971 Grünenthal acordó indemnizar a los afectados alemanes, sin embargo, en otros países se requería la receta prescrita a las madres durante el periodo de embarazo o la muestra de los comprimidos.[5][6][9][11]

### 3.2 En España.

Durante más de 30 años las autoridades españolas negaron la venta de la talidomida y la existencia de casos en nuestro país. Sin embargo, se calcula que nacieron entre 1500 y 3000 niños con malformaciones teratogénicas derivadas de la talidomida en nuestro país a falta de un registro oficial. Únicamente 4 españoles fueron “recompensados” por el gobierno alemán y la farmacéutica tras cumplir los estrictos requisitos antes referidos (receta usada o muestra del fármaco).

En 2003 se fundó la Asociación Española de Víctimas de la Talidomida (AVITE). Posteriormente, las autoridades españolas reconocieron la venta de fármacos con talidomida dentro del Sistema Sanitario Público Español entre 1959 y 1965(3 años después de su prohibición oficial en España). Gracias a la presión de AVITE, en 2006 el Instituto de Salud Carlos III desarrolló un protocolo para oficializar a las personas afectadas por el medicamento, a éstos se les concedió el llamado “certificado talidomídico” del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas.

En 2010 se promulgó un Real Decreto que contempla como víctimas a las personas nacidas entre 1960 y 1965. No obstante, su venta había comenzado 3 años antes (1957) y se cree que se prolongó su venta hasta 10 años después (1975), con lo que no cubría a la totalidad de las víctimas. Según el decreto se establecían ayudas a partir de 30.000 euros a las personas que tuvieran el dicho certificado talidomídico y presentaban una invalidez del 33%. Como era de esperar, no era tan fácil cumplir ambos requisitos y sólo 24 afectados han recibido compensaciones económicas.

Un año más tarde, los afectados por el medicamento en España, 184 según AVITE, interpusieron una demanda contra Grünenthal. Las negociaciones fracasaron cuando la empresa ofreció 120.000 euros para compensar a **todas** las víctimas españolas, es decir, 650 euros por afectado aproximadamente para “compensar” su falta de miembros, fallos de órganos y una vida marcada por dolores y sufrimientos.

Hoy en día la asociación AVITE continúa luchando para que la empresa farmacéutica cubra los gastos médicos ortopédicos, rehabilitadores y psicológicos derivados de los efectos teratogénicos del compuesto.[3][6][8]

### BILIOGRAFÍA

- [1] R. H. Petrucci, F. G. Herring, J. D. Madura, and C. Bissonnette, *QUIMICA*( pag. 675). 2011.
- [2] “EL FÍSICO LOCO.” .
- [3] E. El País, “EL PAÍS: el periódico global.” [Online]. Available: <http://elpais.com/>.
- [4] E. S. Han and A. goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, “Principios de la bioquímica-Lehninger,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2019.
- [5] N. Vargesson, “The teratogenic effects of thalidomide on limbs,” *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 44, no. 1, pp. 88–95, 2019, doi: 10.1177/1753193418805249.
- [6] E. Papaseit, O. García-Algar, and M. Farré, “Talidomida: una historia inacabada,” *An. Pediatría*, vol. 78, no. 5, pp. 283–287, 2013, doi: 10.1016/j.anpedi.2012.11.022.
- [7] “Dciencia- Blog de ciencia escrito por científicos.” .
- [8] “AVITE Asociación de víctimas de la talidomida - Avite.” [Online]. Available: <https://www.avite.org/>.
- [9] E. González *et al.*, *Desarrollo Químico Y Galénico De La Talidomida Como Medicamento Huérfano Memoria Presentada Para Optar Al Grado De Doctor Por.* 2001.
- [10] “AGS ANALITICA, Cromatografía e Instrumental Analítico.” .
- [11] J. De la Serna, “Talidomida (Thalomid ® ),” *Myeloma Euronet*, vol. 1, no. 3, pp. 1–29, 2003.
- [12] M. P. Ibáñez, “Determinación simultánea de los enantiómeros de mezclas de ketoprofeno, naproxeno e ibuprofeno en fármacos y muestras de agua mediante HPLC bidimensional aquiral-quiral en modo heart-cut,” *Univ. Complut. Madrid*, p. 223, 2018.
- [13] S. Keunchkarian, “Estudio cromatográfico de las asociaciones entre solutos y selectores quirales en fase móvil. Aplicación al desarrollo de nuevas fases estacionarias quirales,” *Química*, vol. PhD., 2009.



**Javier Carrión Padilla**

Estudiante de 1º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

# Reacción redox en los fuegos artificiales

Pablo Pérez Escudero

**Resumen**—La creación y el correcto funcionamiento de los fuegos artificiales están completamente basados en la química. Gracias a ella podemos entender que las reacciones que se producen en los fuegos artificiales son del tipo redox y que al añadirles determinadas sustancias estos pueden ser coloridos

**Palabras Claves**— Agente oxidante, Agente reductor, Color, Combustión, Fuegos artificiales, Redox.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde muy pequeños salimos cada Fin de Año, feria o romería a ver los fuegos artificiales, los cuales se elevan al cielo explotando con diferentes formas y colores. Este espectáculo de luces tiene una explicación química basada en reacciones de oxidación-reducción. Si a esta reacción redox le sumamos una determinada sal o sustancia metálica, se produce la explosión con colores.

Para crear los fuegos artificiales necesitamos combustible, sustancia química que se oxida y arde, y comburente, que proporciona el oxígeno necesario para que arda el combustible [1]. Además necesitamos la sustancia que proporcione color, una fuente de energía y unos tubos propulsores conocidos como morteros para que los fuegos artificiales lleguen al cielo.

También es importante saber que la luminiscencia y la incandescencia juegan un papel muy importante en el color.

A continuación, se profundizará más sobre cada factor que influye en los fuegos artificiales.

## 2. COLOR Y EFECTOS DE LOS FUEGOS ARTIFICIALES

### 2.1. Colores

#### 2.1.1. Incandescencia

Sabemos que la incandescencia irradia luz gracias a la energía calorífica, es decir al calentar un cuerpo este emite una radiación electromagnética que está dentro del espectro visible. Esta candoluminiscencia, a medida que sube la temperatura del elemento, el color del fuego pasa de rojo a blanco.

Así que si controlamos la temperatura podremos controlar el color del fuego. Estas longitudes de onda no están controladas, es decir que no son precisas, si no que el espectro es continuo.

#### 2.1.2. Luminiscencia

En cuanto a la luminiscencia, no precisa de altas temperaturas, ya que la emisión de luz no es causada por combus-

tión, por ello puede darse a temperatura ambiente e incluso a temperaturas más bajas. Además debemos saber que si un sólido recibe energía, sus electrones saltan a un nivel superior o excitado, pero como al estar excitado es muy inestable, volverá a su estado fundamental emitiendo parte de la energía en forma de fotón. Esta energía determinará la longitud de onda y por tanto el color del fuego [2].

#### 2.1.3. Espectros de emisión

El espectro de emisión está formado por bandas más o menos anchas según la molécula, aunque para los átomos lo constituyen líneas. Dicho espectro obtenido no es continuo, es decir percibimos zonas más o menos aisladas en las que domina un color. Así llegamos a la conclusión de que los efectos visuales producidos por los fuegos artificiales se deben básicamente al espectro de emisión que se da en la región visible [3].

**Tabla 1:** Colores de los fuegos artificiales con sus respectivas longitudes de onda [3], [6].

Color	Especie responsable	Intervalo de longitudes de onda (nm)
Rojo	SrCl	646 – 640
		635 – 627
		623 – 617
Naranja	CaCl	608 – 603 (más intensas)
		599 – 591
Amarillo	Na (emisión atómica)	589
Verde	BaCl	533 – 530
		528 – 524
		515 – 511
Azul	CuCl	530 – 460
		456 – 403 (más intensas)

Además metales como el Al, Mg y Ti desprenden un gran brillo.

### 2.2. Efectos

Hay varios tipos de fuegos artificiales, es decir que producen diferentes efectos que explicaremos a continuación.

#### 2.2.1. Efecto fumígeno

Este efecto consiste en la expulsión o generación de humo, y se consigue gracias a la adición de la sacarosa. Antes de crear el petardo que desprenda humo, en el laboratorio se mezcla sacarosa con  $\text{KNO}_3$  o  $\text{KClO}_3$  en una

cápsula de porcelana y se calienta poco a poco con cuidado de que no se caramelize, hasta conseguir una mezcla homogénea de color marrón.

El  $\text{KNO}_3$  y el  $\text{KClO}_3$  son capaces de convertir la sacarosa en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  gracias a que son sustancias oxidantes. La reacción es exotérmica por lo que se generará una gran cantidad de humo (vapor de agua), que si se mezcla con colorantes que no se quemen con el calor que desprende la reacción, el humo obtendrá el color de dicho colorante [4].

### 2.2.2. Tubo propulsor

Normalmente los cohetes artificiales que suben al cielo están compuestos por una varilla de madera en la misma dirección de la mecha para no desviar su trayectoria (esta sería la base) y por un cuerpo formado por una parte superior, la cual contiene la pólvora y las demás sustancias necesarias, y una parte inferior en la cual hay un agujero para que salgan los gases generados en la combustión ¿Pero por qué sube?

Esto se debe a que al encender la mecha, se genera calor que encenderá una carga de pólvora gruesa que a su vez expulsa gases de la combustión. Así la energía liberada por la misma combustión calienta los gases expulsados que gracias a este aporte de energía se expanden muy rápido y hacen que los fuegos artificiales se eleven. Principalmente los gases expulsados son  $\text{CO}_2$  y  $\text{N}_2$ .

Es relevante saber que la mecha se divide en dos, la primera parte de la mecha hará que se eleve de la forma que hemos explicado anteriormente y una vez en el cielo la segunda parte de la mecha prende la parte superior, que hará que explote. La forma en la que explotan la determina el diseño del cartucho y la organización de la pólvora y las otras sustancias en su interior.

Las ruedas de fuegos artificiales siguen el mismo mecanismo pero la salida de los gases está en un lado, haciendo que el artículo pirotécnico dé vueltas [5].

### 2.2.3. Fuentes

Estos tipos de artículos de pirotecnia, se distribuyen de forma que en un cilindro o cuadrado de cartón, se coloca yeso debajo del todo. Causante de que los gases expulsados tengan que salir por arriba del recipiente. De esta forma cuando se quemen esos gases, se proyectarán hacia arriba provocando el efecto fuente [6].

### 2.3. Sonido

La mayoría de estos fuegos artificiales producen sonido. Mientras se quema el oxidante, se desprende gas, que es el responsable del típico silbido de los cohetes. Además las partículas de metales como el Fe y el Al producen el chisporroteo particular de las bengalas [7].

## 3. REACCIÓN REDOX Y TERMOQUÍMICA.

La reacción que ocurre en los fuegos artificiales es una reacción de oxidación-reducción o mejor dicho, redox. Ya que nos encontramos con un agente oxidante o comburente, que proporciona el oxígeno necesario para la combustión del agente reductor o combustible.

Para calcular el potencial redox de esta reacción, al estar en fase gaseosa, debemos recurrir al potencial de ionización. Sabiendo el potencial redox sabremos si las cargas están en equilibrio y si se producirá bien la transferencia de electrones desde el agente reductor hasta el agente oxidante.

En este tipo de reacciones la temperatura se puede controlar modificando la proporción de combustible y comburente (cantidad de oxígeno).

### 3.1. Agentes oxidantes.

Los agentes oxidantes donan el oxígeno necesario para que se lleve a cabo la combustión. Los más frecuentes son el  $\text{KNO}_3$  y el  $\text{KClO}_3$ .

Tabla 2: Reacción de los agentes oxidantes

A.Oxidante	Reacción	$\Delta H_r^\circ/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\text{KNO}_3$ (s)	$2\text{KNO}_3$ (s) $\rightarrow$ $2\text{KNO}_2$ (s) + $\text{O}_2$ (g) (1)	249,6
$\text{KClO}_3$ (s)	$2\text{KClO}_3$ (s) $\rightarrow$ $2\text{KCl}$ (s) + $3\text{O}_2$ (g) (2)	-77,6

Vemos que en el caso (1) el nitrato potásico solo cede parte de su oxígeno, concretamente un tercio, mientras que en la reacción (2) el clorato potásico cede todo su oxígeno.

Además podemos ver que la reacción (1) es endotérmica por lo que se favorecerá al elevar la temperatura. Mientras que la reacción (2) es exotérmica por lo que se verá favorecida a bajas temperaturas.

Por tanto si queremos que la reacción sea más rápida debemos añadir a la pólvora clorato potásico ya que provoca el aumento de la concentración de oxígeno haciendo que la combustión sea más rápida.

A estas sustancias que ceden oxígeno también se les llama comburente.

### 3.2. Agentes reductores.

Los agentes reductores son el combustible necesario para quemar el oxígeno producido por los agentes oxidantes, produciéndose así gas a alta temperatura.

Los más comunes son el carbono o el azufre, que al reaccionar con el oxígeno anteriormente liberado por los oxidantes dan lugar a  $\text{CO}_2$  y  $\text{SO}_2$  respectivamente. Estos junto con agentes oxidantes como el nitrato potásico y el clorato potásico, forman la pólvora negra. [8]

### 3.1.1. Pólvora

Originalmente la composición química de la pólvora es 10% de S, 15% de C y 75% de  $\text{KNO}_3$ . No obstante, en la actualidad, se ha mejorado la composición química de la pólvora gracias al descubrimiento de nuevos materiales como la nitroglicerina y el  $\text{KClO}_3$ .

El aumento del número de moles de gas más el aumento de la temperatura en una reacción muy rápida, es el responsable de que sea explosivo. El carbono actúa como combustible, el nitrato potásico como agente oxidante y el azufre estabiliza la fórmula [9], [10].

## 4. SUSTANCIAS REGULADORAS Y LIGANTES.

Además de los agentes mencionados anteriormente, se añaden sustancias que regulan la velocidad de la reacción y otras que ligan la mezcla.

### 4.1. Sustancias Reguladoras

Estas sustancias pueden acelerar o retardar la reacción. Así al combinarse dos agentes reductores, la reacción puede acelerarse o retardarse. Normalmente para acelerar la reacción se añaden metales concretos que actúan como catalizadores y se hacen los granos del polvo más finos (cuanto más fino es el grano de polvo de la mezcla más rápida es la reacción).

### 4.2. Ligantes

Los ligantes, como su nombre indica, ligan la mezcla y por ello deben tener un fuerte poder de cohesión. Estos ligantes le dan consistencia a la mezcla para protegerla de cualquier disolvente, es decir generan resistencia a los disolventes.

También deben proporcionarle estabilidad a la mezcla para que no se estropee durante su almacenaje. Y por otra parte no debe alterar el color.

Se suelen usar como sustancia ligante la dextrina, la goma arábiga y el parlón [3].

## 5. CONCLUSIONES

Como hemos podido comprobar para fabricar fuegos artificiales necesitamos una sustancia oxidante, que proporcione oxígeno, una sustancia reductora, combustible y sales o sustancias metálicas que den color. Los procesos comentados anteriormente son contaminantes por lo que en la actualidad los científicos buscan alternativas menos contaminantes para cuidar la salud de las personas y del planeta. Además se preocupan por mejorar la eficacia del producto tradicional.

## REFERENCIAS

1. Web de la Universidad de Alicante. <https://ciencias.ua.es/es/extension-universitaria/documentos/extension-universitaria/ven-a-hacer-practicas/2017/quimica-analitica-fuegos-de-artificio-luz-color-y-mucha-quimica.pdf>
2. Revista Quo. "¿Cuál es la química que hay detrás de los fuegos artificiales?". <https://www.quo.es/ciencia/g37415/la-quimica-de-los-fuegos-artificiales-2/>
3. F. Peral, Ma.D. Troitíño, Ma. C. Izquierdo y Ma.A. de la Plaza, Química de los fuegos artificiales: un recurso didáctico tomado de las fiestas populares en Didáctico de la vida cotidiana y química, Publicaciones de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid (2003) 249-256
4. Fernando Ignacio de Prada Pérez de Azpeitia "Fundamento científico de los fuegos de artificio". Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias 10(2), 250-258, 2013
5. Fernando Ignacio de Prada Pérez de Azpeitia "Petardos, cohetes y mucha química", Educació química, Química EduQ número 18 (2014), p. 44-51
6. M.S. Russell "The chemistry of fireworks", Royal Society of Chemistry, Cambridge (2000)
7. Web de estalella "Curiosidades de la pirotecnia" <https://www.estalella.com/curiosidades-la-pirotecnia/>
8. Antonio José Sánchez "La Química de los fuegos artificiales". <http://www.cvatocha.com/documentos/quimica/fuegos.pdf>
9. Web de la reconocida empresa de química industrial ZSCHIMMER & SCHWARZ ESPAÑA, "La química de los fuegos artificiales: una relación explosiva" <https://www.zschimmer-schwarz.es/noticias/la-quimica-de-los-fuegos-artificiales-una-relacion-explosiva/>
10. Web de la Universidad de Valencia "La química de la pólvora" <https://www.uv.es/uvweb/master-quimica/es/master-universitario-quimica/quimica-polvora-1285949129052/GasetaRecerca.html?id=1285960614806>



**Pablo Pérez Escudero** Estudiante de primero de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

# Degradación enzimática del tereftalato de polietileno o PET

Rubén Antonio García Rosendo

**Resumen**— El aumento constante de la población mundial y su dependencia hacia los productos plásticos, han llevado a una sobreproducción de este en las últimas décadas. La cual, sumada a procesos de reciclaje ineficientes, y una mala o nula biodegradación, que puede tomar siglos, ha llevado a que millones de toneladas de residuos plásticos puedan encontrarse ya en cualquier lugar del mundo. El PET es un polímero utilizado para crear envases y textiles, que se produce de forma masiva, no es biodegradable, y cuyo proceso de reciclaje es ineficiente. Pero actualmente científicos de todo el mundo trabajan en la mejora y producción en masa de una encima capaz de descomponer y alimentarse de residuos de PET. Esta se obtuvo a partir de la mutación de la encima PETasa, presente en una bacteria descubierta en un vertedero de PET en Japón, y podría revolucionar el panorama del reciclaje mundial.

**Palabras Claves**— Bacteria, descomponer, encima, PET, residuos.

## 1. INTRODUCCIÓN

El plástico es omnipresente en la tierra, un material barato, fácil de producir en masa, y altamente versátil, aunque con un gran inconveniente, deben pasar más de 400 años para que los polímeros que lo forman comiencen a desintegrarse a nivel molecular, lo que lleva a que, actualmente, no haya ningún método efectivo para asimilarlo al ritmo que lo consumimos, problema que afecta enormemente al PET o tereftalato de polietileno, uno de los plásticos más utilizados industrialmente, mayoritariamente en envases y textiles [1].

El PET es obtenido a partir del ácido tereftálico y del etilenglicol, mediante una reacción de policondensación o polimerización por condensación. Este pertenece a los poliésteres, un grupo de materiales sintéticos.

El PET presenta un gran problema, sus moléculas tienen una naturaleza aromática, y además tiene un alto grado de cristalinidad. Estas características le proporcionan una gran estabilidad, la cual lleva a que el PET sea tan resistente a la biodegradación, que llega a considerarse no biodegradable [2].

Además, el proceso de reciclado del PET es ineficaz, pues de este obtenemos RPET, el cual no puede ser utilizado en nuevos envases, debido a que no es estéril porque las temperaturas alcanzadas en el proceso de reciclaje no son suficientemente altas.

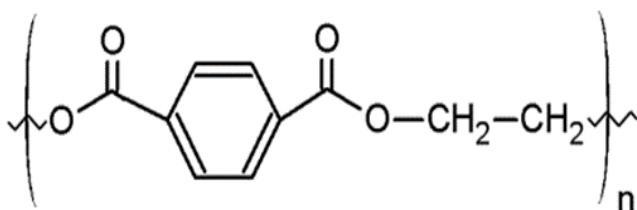


Fig. 1. Estructura del tereftalato de polietileno o PET [2]

## 2. LA BIODEGRADACIÓN DEL PET SE VUELVE POSIBLE

La biodegradación mediante encimas del PET nunca había sido considerada como una opción viable para el reciclaje de este polímero, debido a que se creía que esta capacidad estaba limitada a unas pocas especies del reino fungi.

Pero en el año 2016, Kenji Miyamoto, Kohei Oda y demás integrantes de instituciones como la Universidad de Keio en Yokohama o el Instituto de Tecnología de Kyoto, se dispusieron a detectar y estudiar diversas comunidades microbianas, las cuales se encontraban expuestas al PET en su entorno “natural”.

Recogieron en una planta de reciclado de PET, concretamente una planta de reciclado de botellas, 250 muestras (recogidas de aguas residuales, sedimentos, suelos...), con el objetivo de encontrar microbios que utilizaran como su fuente principal de carbono este polímero, es decir, que se alimentaran del PET.

Y de una de las muestras, entre diversos tipos de levaduras, bacterias y protozoos, aislaron una bacteria que cumplía con esta característica, la *Ideonella sakaiensis* 201-F6 [3], [4].

## 3. FUNCIONAMIENTO DE LA IDEONELLA SAKAIENSIS 201-F6

Cuando esta se desarrolla en entornos con presencia de PET, produce dos encimas muy especiales, las cuales no eran conocidas hasta la fecha.

Ambas tienen un requerimiento para funcionar, necesitan estar en presencia de agua, pues van a descomponer el plástico por medio de hidrólisis, una reacción química en la que una molécula de agua se rompe, para que sus áto-

mos puedan unirse a otra macromolécula, creando una nueva especie química [5].

El primer paso del proceso es la adherencia de la bacteria al plástico, facilitando así que las encimas que va a generar puedan actuar sobre este.

### 3.1. Funcionamiento de la PETasa

La primera encima, la PETasa, sale de la bacteria e hidroliza el PET, convirtiéndolo en un nuevo compuesto intermedio, el MHET o (mono(2-hidroxiethyl) tereftalato).

Una molécula de H<sub>2</sub>O se divide en H y OH, uniéndose el grupo hidroxilo a uno de los oxígenos con enlace simple de la molécula de PET, y el hidrógeno al otro formando un grupo hidroxilo.

Podemos ver la molécula inicial de PET, así como la molécula de MHET resultante del proceso de hidrólisis, en la *Figura 2*.

Una vez el PET es descompuesto en MHET, este puede ser tragado por la bacteria, y será entonces cuando la segunda encima comience su trabajo.

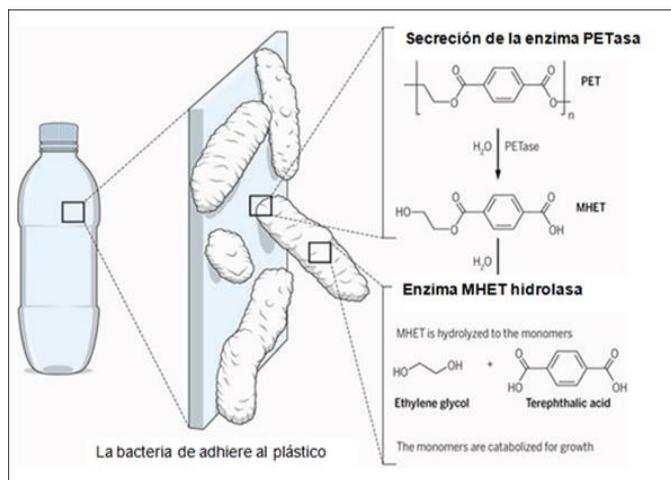


Fig. 2. Proceso de degradación del PET producido por *Ideonella sakaiensis* 201-F6 [6]

### 3.2. Funcionamiento de la MHET hidrolasa

La MHET hidrolasa, se encargará, como su nombre indica, de hidrolizar el MHET.

Para ello, romperá una molécula de agua obteniendo H y OH. El grupo hidroxilo se unirá al otro grupo hidroxilo aportado en la hidrólisis del PET, separándolo de la molécula principal y formando etilenglicol.

Por otra parte, el átomo de hidrógeno se unirá al oxígeno que ha quedado libre tras la separación del OH, formando un hidroxilo, y completando así la molécula de ácido tereftálico.

Todos estos procesos se aprecian más claramente en la imagen de arriba.

Tras este proceso ya hemos obtenido los dos monómeros derivados del petróleo con los que se sintetiza el PET, aunque no podremos utilizarlos para generar nuevos polímeros, pues estos sirven como alimento para *Ideonella*

*sakaiensis* 201-F6, desapareciendo por completo cualquier rastro de este plástico.

Además, se presenta otro inconveniente, este proceso lleva alrededor de seis semanas y debe realizarse a una temperatura de 30 grados centígrados [4], [5].

## 4. UN FORTUITO PERO ASOMBROSO DESCUBRIMIENTO

Tras descubrir el proceso por el cual *Ideonella sakaiensis* 201-F6 era capaz de digerir el PET, científicos de todo el mundo comenzaron a investigar el funcionamiento de estas encimas.

Concretamente, el doctor Gregg Beckham, del Departamento de Energía Renovable del Departamento de Energía de Estados Unidos, y el profesor John McGeehan, perteneciente a la Universidad de Portsmouth en Reino Unido, obtuvieron la estructura cristalina de la PETasa con este fin.

Gracias a esta, y con la ayuda de los científicos dedicados al modelado computacional de la Universidad de Campinas de Brasil, y la Universidad del Sur de Florida de Estados Unidos, vieron que la PETasa es muy similar a la cutinasa, una encima utilizada por ciertas bacterias para descomponer un polímero generado por los vegetales conocido como cutina. Aunque el sitio activo de esta es más abierto que el de la cutinasa.

Los científicos decidieron mutar el sitio activo de la PETasa para hacerlo más similar al de la cutinasa, y mientras realizaban el experimento, diseñaron una encima que degradaba el plástico mucho mejor y de forma mucho más rápida que la original, y lo hicieron accidentalmente. Su artículo completo, que habla en profundidad del tema, está publicado en el *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Esta nueva encima mutante es capaz de degradar el plástico en cuestión de días, en lugar de semanas como la que se encuentra en el medio natural.

Además, sus descubridores afirman que este tiempo podría reducirse aún más al producirse la encima a gran escala, como ocurre con las utilizadas en los biocombustibles [7], [1].

## 5. LA INVESTIGACIÓN CONTINÚA

Actualmente investigadores de todo el mundo trabajan en mejorar esta encima, y en hacer de su uso industrial para descomponer plásticos algo viable.

Científicos de todo el mundo proponen ideas de todas las índoles, como utilizar una bacteria que pueda sobrevivir a temperaturas mayores de 70 grados, una bacteria extremófila, y trasplantarle esta encima mutante.

Esta propuesta se debe a que este tipo de polímeros pierde propiedades al ser sometidos a altas temperaturas, concretamente el PET se vuelve viscoso, lo cual facilitaría el proceso de degradación de este, pudiendo durar hasta un 10% menos [1].

## 6. CONCLUSIONES

En conclusión, este podría ser un descubrimiento fortuito que tenga un enorme impacto en nuestro planeta, y hacer que el deshacernos definitivamente de las millones de toneladas de residuos plásticos que amenazan nuestra salud y la de nuestro entorno, ya no parezca una idea tan lejana.

Y aunque a los investigadores les quede mucho trabajo por delante, pues la producción de esta encima a escala industrial todavía no resulta un proceso viable, cada día nos acercan más, a un mundo mejor.



**RUBÉN ANTONIO GARCÍA ROSENDO** CURSANDO ACTUALMENTE EL PRIMER AÑO DE LA CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA EN LA UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE.

## REFERENCIAS

[1]

R. (2018, 16 noviembre). *National Geographic*. [www.nationalgeographic.com.es](http://www.nationalgeographic.com.es)

[https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/actualidad/crean-enzima-mutante-que-se-come-plastico\\_12616](https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/actualidad/crean-enzima-mutante-que-se-come-plastico_12616)

[2]

Thomas, S., Rane, A. V., Kanny, K., Vk, A., & Thomas, M. G. (2018). PET Chemistry. Recycling of Polyethylene Terephthalate Bottles (Plastics Design Library) (pp. 1-19) (English Edition) (1.a ed.). William Andrew.

[3]

Yoshida, S. (2016, 11 marzo). *A bacterium that degrades and assimilates poly(ethylene terephthalate)*. *Science*.

<https://science.sciencemag.org/content/351/6278/1196>

[4]

Weber, G., Bornscheuer, U. T., & Wei, R. (2021). Chapter Nine - Ideonella sakaiensis, PETase, and MHETase: From identification of microbial PET degradation to enzyme characterization. *Enzymatic Plastic Degradation*, Volume 648. (pp. 187-205) Academic Press.

[5]

Thomas, S., Rane, A. V., Kanny, K., Vk, A., & Thomas, M. G. (2018). Depolymerization of PET Bottle via Methanolysis and Hydrolysis. Recycling of Polyethylene Terephthalate Bottles (Plastics Design Library) (pp. 85-105) (English Edition) (1.a ed.). William Andrew.

[6]

Presti, L. C. L. (2016, 11 marzo). Científicos descubren una nueva bacteria que come plástico. *ComputerHoy*.

<https://computerhoy.com/noticias/life/cientificos-descubren-nueva-bacteria-que-come-plastico-41795>

[7]

Knott, B. C. (2020, 13 octubre). Characterization and engineering of a two-enzyme system for plastics depolymerization. *PNAS*.

<https://www.pnas.org/content/117/41/25476>

# Células CAR-T, la terapia revolucionaria

María Isabel Carbonell Simón

**Resumen**— Las células CAR-T son el resultado de una larga carrera de investigación cuyo objetivo es erradicar las enfermedades hematológicas tumorales. La aparición de los vectores virales y el conocimiento de las células inmunológicas han sido aplicados en la construcción de receptores sintéticos conocidos como CAR (del inglés, “Chimeric Antigen Receptor”), capaces de detectar antígenos de superficie en células tumorales de cierto tipo. El diseño de los receptores se realiza acorde a las características del tumor, y las células modificadas deben cumplir una serie de requisitos para poder llevar a cabo su función eficazmente (detección del antígeno adecuado, rápida proliferación, alcance del tumor, etc.), además de contar con los elementos básicos requeridos. Estas células aún siguen desarrollando nuevas mejoras para hacer el tratamiento más efectivo.

**Palabras Claves**— Cáncer Hematológico, Terapia celular, Receptor, Linfocito T, CAR-T.

## 1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la inmunoterapia ha experimentado un gran avance, gracias a las nuevas técnicas utilizadas para la erradicación de tumores.

Estos avances se deben, por un lado, al descubrimiento del poder del sistema inmune a la hora de atacar al tumor, y por otro, al creciente conocimiento sobre las características de las células tumorales y su microambiente.

Todo ello ha posibilitado el potente desarrollo de las terapias celulares adoptivas, que buscan el tratamiento efectivo de enfermedades oncológicas de la sangre.

Una de las terapias más investigadas han sido las células CAR-T (del inglés, “Chimeric Antigen Receptor T Cell”), linfocitos T genéticamente modificados con la capacidad de detectar y atacar tumores hematológicos.

Lo que hace de estas células una terapia revolucionaria, es el hecho de utilizar una célula viva como la base de la misma.

## 2. CONTEXTO HISTÓRICO DE LA INMUNOTERAPIA

En el año 1960 se descubrió el hecho de que, la inmunidad propiciada por los linfocitos T, dependía del reconocimiento de antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Sabiendo lo anterior, se comenzaron a aplicar distintos métodos terapéuticos para el tratamiento de tumores hematológicos.

Los trasplantes de células madre hematopoyéticas constituyeron la primera práctica, y abrieron el camino hacia las próximas terapias. No obstante, el éxito de estos trasplantes se veía limitado por la aparición de la enfermedad de injerto contra huésped en muchos de los pacientes tratados (la cual se sabía que se producía de la mano de los linfocitos). Fue por ello que se trató de eliminar los linfocitos T de la muestra de médula ósea, resultando en una mayor tasa de recaída en los pacientes (otra evidencia más de la contribución de los linfocitos T para la supresión del tumor).

En la década de los 80, se puso especial interés en ge-

nerar en el paciente células inmunológicas sensibilizadas ante la presencia del tumor. Surgieron así las células NK activadas artificialmente en el laboratorio o células LAK (del inglés, “lymphokine-activated killer cells”). Es una técnica basada en las propiedades activadoras de la interleucina 2 (IL-2), la cual era aplicada *in vitro* en una muestra de sangre periférica para activar a las células inmunológicas mononucleadas, generando así las células LAK, que serían introducidas nuevamente en el paciente.

Utilizando como base las células LAK, emergió una nueva terapia de linfocitos activados. Esta vez, se aisló una población de linfocitos situados en el estroma del tumor, se cultivaron y se crecieron aplicando la estimulación con IL-2, generando los conocidos como linfocitos infiltrantes de tumor (TIL). Este tipo de células resultó presentar una actividad mayor que las células LAK. A pesar de los esfuerzos, se observó que los TIL no persistían lo suficiente en el organismo, generando respuestas de corta duración. Esto se debía fundamentalmente al agotamiento de los linfocitos T, que conlleva la pérdida de la actividad de los mismos cuando se enfrentan a una activación permanente.

En los años 90, la ingeniería de células T empieza a cobrar gran importancia. Destaca la aparición de vectores virales de replicación defectiva.

Previamente a la aparición de las células CAR-T, se asentaron las bases para la construcción de receptores de linfocitos T artificiales (TCRs). Para reproducir un receptor específico de antígeno asociado a un cáncer en el laboratorio, se debía aislar a la célula tumoral en cuestión e identificar las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor, para así poder clonaras en los vectores de expresión. Seguidamente, los vectores son introducidos en una población de linfocitos T, generando células para el reconocimiento específico de antígenos asociados al tumor, pero de forma dependiente del CMH.

Finalmente, un importante cambio de rumbo se produjo con la aparición de las células CAR-T. En este caso, los receptores que se expresan en la célula (los CAR) son sintéticos (se produce una secuencia que combina distintos elementos), y adoptan las propiedades de los anticuerpos junto con las capacidades antitumorales de los linfocitos

T. La principal diferencia con los TCR, es que las células modificadas con CARs son capaces de reconocer estructuras presentes en la superficie de las células tumorales, independientemente del CMH. Los CAR dirigidos hacia el antígeno CD19 fueron los primeros en desarrollarse y los mejores conocidos a día de hoy.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha nombrado la terapia de células CAR-T como el avance del año, y ha reconocido la efectividad de la misma en enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda, linfoma o mieloma múltiple. [1]

### 3. PRINCIPIOS PARA LA INGENIERÍA DE CAR-T

La terapia de células CAR-T, al utilizar células vivas, resulta más desafiante en su manipulación. Los tres pilares fundamentales sobre los que descansa la producción de células CAR-T son la ingeniería de anticuerpos, las vacunas y los trasplantes. Los anticuerpos constituyen el elemento esencial para el reconocimiento de la enfermedad, las vacunas demuestran la capacidad de poder hacer responder al sistema inmune de forma terapéutica, y los trasplantes establecen el uso de plataformas terapéuticas vivas.

A la hora de diseñar una célula CAR-T existe una gran variedad de sistemas de señal y respuesta. A pesar del amplio abanico, dichos sistemas deben superar simultáneamente cinco desafíos comunes.

#### 3.1. Circulación

La célula debe ser capaz de alcanzar el tumor una vez introducida en el paciente. En el caso de los tumores hematológicos, las células tienen un mayor acceso a ellos gracias a su circulación por el propio torrente sanguíneo. Algunas investigaciones han demostrado que el uso de receptores de quimiocinas puede mejorar el alcance del tumor.

#### 3.2. Reconocimiento adecuado del tumor

La capacidad de reconocimiento de antígenos específicos con el fin de redirigir a la célula es uno de los principales avances que hacen a los CAR tan significativos. Es por ello que resulta de gran importancia identificar estos antígenos, que actúan a modo de etiqueta, para poder asegurar una total discriminación de los tejidos sanos por parte de las CAR-T. Por ejemplo, en el caso de las células CAR-T CD19, se puede producir reactividad cruzada debido al ataque a células B normales, ya que éstas también expresan dicho antígeno. Existen dos tipos de reactividad cruzada: "ON-target OFF-tissue" y "OFF-target cross reaction".

Debido a este hecho, todavía se sigue investigando para poder encontrar dianas únicamente tumorales. A día de hoy, están emergiendo nuevas tecnologías, en las que la afinidad del receptor atiende a otros aspectos. Algunos circuitos en proceso de desarrollo son los siguientes:

- **Reconocimiento de combinaciones de múltiples antígenos:** el reconocimiento de combinaciones simples de dos o tres antígenos puede mejorar significativamente la discriminación de la célula

CAR-T entre el tumor y tejido sano. Se puede llevar a cabo expresando varios CARs (uno para cada antígeno), donde la activación solo se produce si todos los receptores se unen a sus ligandos.

- **CARs de doble especificidad:** se han construido CARs con dos dominios receptores independientes, de manera que la célula puede ser activada por dos tipos de antígeno. Esta estrategia permite generar cierta resistencia frente a la pérdida de uno de los dominios receptores.
- **Discriminación negativa frente a antígenos de células normales:** consiste en deshacer la activación celular. En este caso, se expresan dos CAR, uno activador y otro inhibidor. Cuando la célula encuentra el antígeno específico se activa, pero si identifica un segundo antígeno que pertenece normalmente a una célula normal, el CAR inhibidor (iCAR) evitará la proliferación de las células y el ataque a la diana equivocada.
- **Mejora del reconocimiento mediante sensibilización frente a la densidad antigénica:** las proteínas de superficie oncogénicas suelen expresarse a niveles muy elevados, mientras que en las células normales lo hacen a niveles más bajos. El objetivo es producir CARs sensibilizados frente a la densidad antigénica.

#### 3.3. Proliferación y persistencia

La mejor manera de predecir si los linfocitos CAR-T aplicados en el paciente son efectivos, es mediante la observación de proliferación en los mismos. La porción encargada de la rápida expansión de los linfocitos es la proteína del dominio intracelular del CAR. En cuanto a la persistencia se refiere, los CAR CD28 son eficientes como terapia de inducción de remisión o como puente al trasplante de células madre hematopoyéticas [2], mientras que los CAR 4-1BB pueden asegurar una inmunovigilancia donde las células persisten incluso tras la eliminación inicial del tumor.

Una apuesta futura viene de la mano de tecnologías basadas en CARs conmutables, que podrán ser activados y desactivados cuando fuera necesario, para así evitar el agotamiento de las células T.

#### 3.4. Superación del microambiente tumoral

Muchos tumores presentan un microambiente inmunosupresivo. Una consideración importante a la hora de fabricar las células CAR-T es la posibilidad de conferirles propiedades remodelativas del microambiente.

Además, los tumores son muy heterogéneos, pudiendo generar el ambiente inmunosupresivo de muchas maneras distintas, por lo que las células deben estar correctamente preparadas para el contraataque. Algunas estrategias han sido desarrolladas para vencer este inconveniente:

- **Equipamiento de las CAR-T con habilidad para**

**remodelar el microambiente:** consiste en clonar y expresar constitutivamente en las células genes de liberación de agentes remodelantes, como la citoquina IL-12. Estas CAR-T se apodan células CAR-T “blindadas”.

- **Combinación de la terapia con inhibidores del punto de control celular (“checkpoint inhibitors”).**
- **Construcción de células CAR-T capaces de ignorar señales supresivas generadas por el tumor.**

### 3.5. Mecanismos de control

Cuando las CAR-T se activan, la respuesta puede llegar a ser tan potente que derive en efectos adversos, a veces letales. El mayor inconveniente es que, una vez son transferidas al paciente, las CAR-T son totalmente autónomas. Los investigadores están desarrollando estrategias reguladoras, las cuales podrán permitir modular la respuesta de las células. Uno de los objetivos consiste en generar sistemas de retroalimentación en las propias células, para que sean capaces de automonitorizarse.

Para alcanzar estos objetivos, se han diseñado “interruptores” de control regulados positiva o negativamente por un usuario.

- **Interruptores suicidas:** gracias a ellos, se pueden eliminar las células que causen efectos adversos en el organismo, desencadenando la apoptosis.
- **Interruptores controlados por la adición de sustancias activadoras:** la célula se activa únicamente si se añade al organismo agentes activadores.
- **CARs mediados por adaptadores:** este tipo de receptores van a requerir de una molécula adaptadora que les permita establecer correctamente la unión con el antígeno correspondiente.
- **Control por retroalimentación:** es el sistema más interesante, ya que las células podrían regular homeostáticamente su actividad. El objetivo es que las CAR-T respondan frente a señales de toxicidad o efectos adversos, reduciendo o inhibiendo su actividad. [3]

## 4. DISEÑO DE LAS CÉLULAS CAR-T: ELEMENTOS

Los CAR están formados por cuatro dominios distintos. (Figura 2).

### 4.1. Dominio extracelular

Se refiere al receptor como tal, situado en el exterior de la membrana plasmática del linfocito T, y constituye el lugar de unión del antígeno (dominio de unión a ligando). Los más comunes son los anticuerpos de cadena sencilla (scFv).

Se ha demostrado que la reducción de la afinidad del scFv ha mejorado la especificidad de las células CAR-T, pero empeora la respuesta frente al tumor. Es por ello que la afinidad deberá ser adecuadamente optimizada, para encontrar un equilibrio en la potencia de la respuesta.

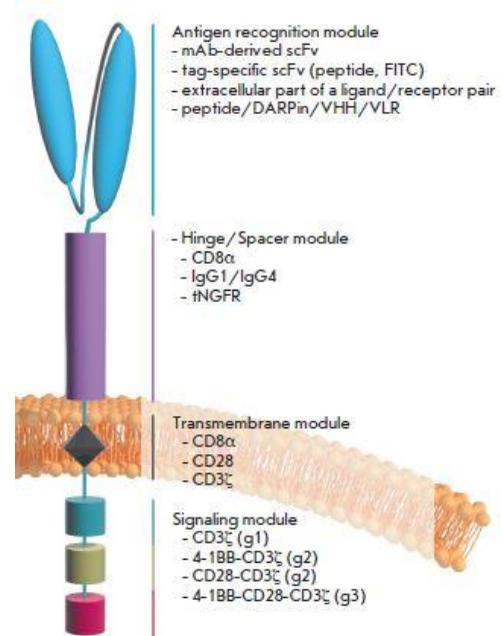


Fig.2. Estructura del CAR. Las distintas generaciones son señalizadas como g1, g2 y g3. Adaptada de [6].

Para facilitar la accesibilidad al epítipo o determinante antigénico, el receptor debe presentar cierta flexibilidad y modulación. Además, se deben tener en cuenta aspectos relacionados con el antígeno, como puede ser su localización. La posición del mismo va a determinar la distancia de la sinapsis inmunitaria.

### 4.2. Espaciador

Se sitúa entre el dominio transmembrana y el scFv, confiriendo flexibilidad a este último. Si se configura adecuadamente, puede tomar parte en el reconocimiento de epítipos que, de otra manera, serían inaccesibles debido a su efecto estérico. Intervienen en la distancia de la sinapsis inmunitaria: ayudan a mantener una distancia adecuada para que la actividad y la señalización sean adecuadas.

Normalmente, está constituido por la región bisagra de un anticuerpo (IgG1).

### 4.3. Dominio transmembrana

Constituyen el punto de apoyo para la transducción de la señal de reconocimiento del ligando al dominio citoplasmático. Consiste en una proteína en la conformación de  $\alpha$ -hélice hidrofóbica introducida en la membrana celular.

Los más relevantes son los de tipo CD3 $\zeta$ , incorporados en *cis* con el dominio citoplasmático también del tipo CD3 $\zeta$  en CARs de primera generación. Otro tipo ampliamente utilizado es el CD28.

### 4.4. Dominio citoplasmático

Está formado por moléculas que reciben la señal de activación y regulan la cascada que genera la respuesta.

Normalmente, se añaden proteínas coestimuladoras que mejoran la transducción de la señal. Dependiendo del número de dominios coestimuladores, encontramos las distintas generaciones de CARs:

- **1ª generación:** sin proteínas coestimuladoras.

- **2ª generación:** presentan una molécula coestimuladora. Su funcionalidad, especialmente la de los CAR basados en CD28 o 4-1BB, es de gran interés debido a las propiedades de persistencia y la eficacia que presentan.
- **3ª generación:** además del dominio citoplasmático, presentan dos moléculas coestimuladoras. Este tipo de células CAR-T presentan mayor potencia en la transducción de la señal.

Distintas combinaciones de dominios citoplasmáticos con proteínas coestimuladoras y el orden en que se sitúan han sido probadas tanto *in vitro* como *in vivo*, aunque todavía no existe un consenso sobre la estructura ideal del CAR. Sí se ha podido comprobar que, dependiendo de los elementos y el orden en que se sitúan, se observan distintos efectos y respuestas por parte de la célula a la hora de eliminar el tumor. Simplemente, el diseño óptimo de las células CAR-T deberá atender a las necesidades de la enfermedad a tratar y a los efectos sinérgicos que brindan las distintas conformaciones. [4] [5] [6]

## 5. INGENIERÍA DE LAS CÉLULAS CAR-T

### 5.1. Vector de expresión

El primer paso consiste en la preparación del vector para la transducción del linfocito T. Para introducir el gen foráneo, se usan vectores de expresión, siendo los más utilizados los vectores virales (que presentan gran eficacia en la transferencia, existe una gran variedad de sistemas de expresión en los mismos y son de crecimiento rápido y sencillo). Se incluyen retrovirus (como el lentivirus), adenovirus y virus adenoasociados. Los más populares son los retrovirus, que retrotranscriben el ARN en ADN para integrarse en el genoma del linfocito T, proporcionándoles así la secuencia genotípica del CAR.

Controles de calidad para probar la esterilidad, pureza, potencia y seguridad de los vectores son llevados a cabo.

### 5.2. Obtención de linfocitos T

Los leucocitos del paciente son extraídos mediante leucoféresis, una técnica que consiste en separar éstas células de las otras estirpes celulares sanguíneas. Una vez obtenidos, los linfocitos T son enriquecidos para separarlos.

También se puede llevar a cabo utilizando la técnica de centrifugación con Ficoll-Paque, el cual, tras centrifugar la muestra, genera un gradiente de densidades, separando las distintas estirpes celulares. [7]

Una vez obtenidos los linfocitos T, se seleccionan subpoblaciones de composición CD4/CD8.

El siguiente paso es la activación de las células. Para ello, se adiciona al medio IL-2, agente que induce un crecimiento muy rápido en las células.

Cuando la población de linfocitos T está puesta a punto, se llevará a cabo la transducción con los vectores virales. Las células modificadas son cultivadas en biorreactores. Tras alcanzar el número adecuado para ser utilizadas clínicamente, las CAR-T son introducidas de nuevo en el paciente mediante transfusión. [5] [6]

## 6. CONCLUSIONES

Las células CAR-T constituyen una terapia innovadora y revolucionaria, debido a que se utiliza como base una célula viva, que va a ser modificada atendiendo a las características del tumor diana y usando la combinación de elementos que mejor responda ante el mismo.

Muchos desafíos siguen existiendo para hacer de las células CAR-T una terapia totalmente efectiva y segura.

Hasta la fecha, solamente dos terapias de células CAR-T han sido clínicamente aprobadas: Kymriah y Yescarta, células CAR-T de segunda generación.

El próximo objetivo es aplicarlas a tumores sólidos como pueden ser adenocarcinomas y sarcomas. De esta forma, las células CAR-T constituirían una plataforma inmunooncológica realmente potente, y aumentaría la esperanza de vida de muchos pacientes que sufren una enfermedad tan extendida como es el cáncer.

## AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a la Dra. Herrera Arroyo, directora de la Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Unidad de Terapia Celular del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba por su colaboración y por el apoyo prestado en la búsqueda de información necesaria.

## REFERENCIAS

- [1] A. K. Singh and J. P. McGuirk, "CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy," *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 3, pp. e168–e178, Mar. 2020.
- [2] B. Dholaria and B. N. Savani, "Allogeneic haematopoietic cell transplantation after CAR T-cell therapy: safe, effective and contentious," *Br. J. Haematol.*, vol. 189, no. 1, pp. 21–23, Apr. 2020.
- [3] W. A. Lim and C. H. June, "The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer," *Cell*, vol. 168, no. 4, pp. 724–740, Feb. 2017.
- [4] J. Jayaraman *et al.*, "CAR-T design: Elements and their synergistic function," *EBioMedicine*, vol. 58, Aug. 2020.
- [5] C. Zhang, J. Liu, J. F. Zhong, and X. Zhang, "Engineering CAR-T cells," *Biomark. Res.*, vol. 5, no. 1, 2017.
- [6] S. V. Kulemzin, V. V. Kuznetsova, M. Mamonkin, A. V. Taranin, and A. A. Gorchakov, "Engineering chimeric antigen receptors," *Acta Naturae*, vol. 9, no. 1, pp. 6–14, 2017.
- [7] T. Jaatinen and J. Laine, "Isolation of mononuclear cells from human cord blood by Ficoll-Paque density gradient," *Curr. Protoc. Stem Cell Biol.*, vol. Chapter 2, 2007.



**María Isabel Carbonell Simón** es estudiante del tercer curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Cursó la asignatura de Ingeniería Farmacéutica y Diseño de Medicamentos en el primer cuatrimestre del curso.

# ¿Es la rapamicina el futuro tratamiento frente al lupus eritematoso sistémico?

Lorena Flores Gil, Irene García Esteban

**Resumen**— Hoy en día existen muchas enfermedades con una incidencia menor en la población, denominadas enfermedades raras, como es el caso del lupus eritematoso sistémico. Esta enfermedad no tiene un tratamiento único y eficaz que consiga combatirla. Al igual que ocurre con otras enfermedades raras, el objetivo principal para luchar contra estas enfermedades se basa en el desarrollo de nuevas terapias. En relación con esta enfermedad, existe un complejo proteico denominado mTOR que está vinculado con algunos efectos producidos en pacientes con LES. De esta forma, la búsqueda de medicamentos que actúen sobre este complejo parece ser una posible terapia que se podría aplicar en un futuro. En este artículo, se revisará cómo el complejo 1 de mTOR relacionado con rapamicina puede repercutir sobre el lupus eritematoso sistémico.

**Palabras Claves**— enfermedad autoinmune, FKBP12, LES, mTORC1, rapamicina.

## 1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de tipo autoinmune compleja, de causa desconocida y con múltiples manifestaciones clínicas y multisistémicas. La causa de esta enfermedad se asocia con la producción de autoanticuerpos dirigidos contra autoantígenos nucleares y citoplasmáticos y con la formación de inmunocomplejos que median la respuesta inflamatoria al estar localizados en diversos órganos y tejidos. A pesar de que la patogénesis de LES es aún desconocida, se conoce que la producción de autoanticuerpos junto a factores genéticos, ambientales, hormonales y un desequilibrio en las citoquinas están implicados con esta enfermedad. El cuadro clínico es muy heterogéneo ya que muchos órganos pueden verse afectados [1], [2].

Actualmente no existe un tratamiento específico contra esta enfermedad, por lo que se pretende probar nuevas terapias que mejoren la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes [2]. Las vías metabólicas están reconocidas como importantes reguladores de la diferenciación y activación del sistema inmune y, por lo tanto, influyen en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el LES. Existe un complejo proteico que ha cobrado protagonismo en los últimos años como sensor de estrés metabólico y como mediador en el proceso proinflamatorio. Este complejo se conoce como mammalian Target of Rapamycin (mTOR). De esta forma, utilizando algún fármaco que actúe sobre esta diana se podría ver el efecto que causa en pacientes con LES. Un ejemplo de fármaco que repercute sobre mTOR es la rapamicina. Un metabolito descubierto en la década de los 60 [3].

## 2. RAPAMICINA

En la década de los 60, un grupo de científicos viajó a la isla Rapa Nui situada en la Polinesia con el objetivo de identificar productos naturales de plantas o muestras re-

cogidas del suelo. Más tarde, en el año 1972, Suren Sehgal aisló e identificó por primera vez un metabolito secundario que posteriormente fue renombrado como rapamicina [4].

Rapamicina, también conocida como sirolimus, es un metabolito secundario producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Se trata de una macrolactona de treinta y un miembros que es derivada de la ruta del ácido siquímico. Posee seis miembros hemiacetales, un anillo pipercolínico y una fracción triena (Figura 1) [5].

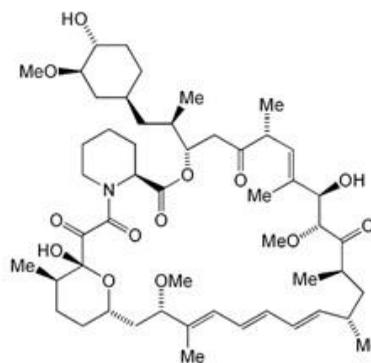


Figura 1. Estructura de la Rapamicina [5].

Este compuesto es un inhibidor de la proteína ribosómica S6 quinasa beta-1 (S6K1) y mediador de la enzima fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). Con el tiempo, la rapamicina se relacionó con las células como parte de un complejo formado con la proteína FKBP12, este complejo actúa inhibiendo al mecanismo de mTOR [6].

En cuanto a sus actividades, este producto natural actúa como antifúngico, inmunosupresor, antitumoral, neuroprotector y controla procesos celulares. Uno de los primeros campos en los que este compuesto fue probado fue en relación con el rechazo en trasplantes de órganos [7].

La biosíntesis de este compuesto comienza a partir de un primer compuesto llamado pre-rapamicina. Este se encuentra formado por siete unidades de acetato y propionato. Además, el ácido 4,5-dihidroxiciclo hex-1-en carboxílico (DHCHC), obtenido de la hidrólisis del ácido cósmico, también interviene en la biosíntesis de este pre-compuesto. Además, el ácido piperólico, obtenido del aminoácido lisina, también participa en esta ruta de síntesis. Con estos compuestos se forma la pre-rapamicina. Finalmente, las enzimas rapamicina poliquétido sintasa (PKS) actúan sobre la pre-rapamicina oxidándola y metilándola hasta obtener rapamicina [8].

Más tarde, se han descubierto otros compuestos análogos a rapamicina. A estos compuestos se les nombró como "rapálogos". Dentro de estos fármacos se incluyen a: temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001) y deforolimus (AP23573) entre otros. Los análogos a rapamicina comparten la misma estructura molecular pero diferentes propiedades fisicoquímicas. La característica principal de estos compuestos es la capacidad de inhibir al complejo mTOR mediante su unión a la proteína FKBP-12 [9].

### 3. RAPAMICINA Y SU PAPEL EN mTOR

Como se ha mencionado anteriormente, el complejo formado por rapamicina y la proteína FKBP12 actúa inhibiendo a mTOR. La proteína mTOR es una serina/treonina perteneciente a la familia de las quinasas, se encuentra formada por dos complejos distintos nombrados como mTOR complejo 1 (mTORC1) y mTOR complejo 2 (mTORC2) (Figura 2) [10].

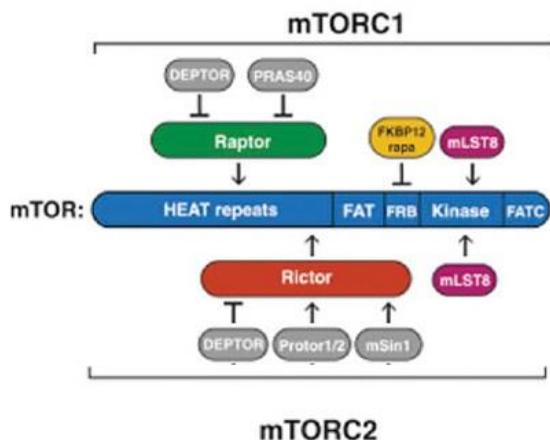


Fig 2. Estructura de los complejos de mTOR [10].

Cada complejo está relacionado con actividades diferentes. Por un lado, mTORC1 participa en la síntesis de proteínas, regula el metabolismo lipídico, la actividad de factores transcripcionales como SREBP1, la actividad transcripcional de factores nucleares como PGC1- $\alpha$ . Además, es un regulador negativo de la autofagia. Por otro lado, mTORC2 controla la organización del citoesqueleto y favorece la proliferación celular [11].

En cuanto a la sensibilidad frente a rapamicina, ambos complejos responden de forma diferente. mTORC1 es sensible frente a rapamicina y mTORC2 es resistente. Exis-

ten estudios que afirman que en algunos tipos celulares puede haber inhibición de la actividad del complejo 2 si se expone de forma prolongada a rapamicina. En ambos casos, rapamicina se encuentra unida al conjunto formado por el receptor intracelular FK506 unido con la proteína 12 (ambos conocidos como FKBP12). De esta forma el complejo se une a mTOR a través del dominio FRB [12].

En ensayos clínicos se ha estudiado el efecto de rapamicina sobre mTOR, concretamente la inhibición del complejo mTORC1. Cuando rapamicina interacciona con la proteína FKBP12 forman un complejo que se une a mTOR y provocando su inhibición. Algunos estudios han demostrado que solo algunas funciones de mTORC1 están controladas por rapamicina [13].

### 4. RELACIÓN DE mTOR CON LES

La patogénesis de las enfermedades autoinmunes, especialmente LES, implica la disfunción de todo el sistema inmunitario. Esto incluye a las células B y T del sistema inmune adaptativo, las células dendríticas (CD), los macrófagos y los neutrófilos del sistema inmune innato [3]. El papel que juegan estas células, en el nivel de anticuerpos y en los cambios que se puedan producir en ellas, sirve para el diagnóstico y la clasificación clínica de esta enfermedad. Tanto el estudio como el entendimiento de estas células y los mecanismos relacionados con ellas, son la base de nuevas terapias frente a este tipo de enfermedades [14].

La ruta mTOR ha sido identificada como un punto de control del desarrollo de células T anómalas en pacientes LES. De forma concreta, el complejo 1 de mTOR (mTORC1) se encuentra acoplado al agotamiento metabólico del tripéptido glutatión (GSH). Se ha probado, como método terapéutico, revertir el agotamiento de GSH en pacientes de LES bloqueando la acción de mTOR. Además, la activación de mTORC1 también se encuentra correlacionado con un aumento de la autofagia en las células T y B en pacientes LES. De esta forma, el uso de rapamicina modulando a mTORC1 puede tener un efecto sobre las células del sistema inmune y sobre los pacientes con LES [3]. A continuación, se detalla cómo las vías metabólicas controlan la activación de las células B y T, los macrófagos y las células dendríticas. Además, estas se pueden modular con fármacos con un objetivo beneficioso para el paciente [3].

#### 4.1. Células B

Las células B juegan un papel esencial en el LES. Concretamente, estas células sirven como precursores para las células plasmáticas que producen los autoanticuerpos antinucleares (ANAs). La transformación en células plasmáticas implica cambios que afectan a la concentraciones de metabolitos ya que consume aminoácidos esenciales e incrementa la producción de lactato y del 5-metiltoadenosina (MTA). Por otro lado, MTA inhibe la ADN metiltransferasa en las células T y promueve su propia reactividad en pacientes con LES [15].

Las células CD19+ tipo B, en pacientes LES, presentan un incremento del complejo 1 de mTOR. Este hecho pro-

voca la extensión de los plasmoblastos. Cuando el receptor Toll 9 (TLR9) es estimulado se induce la diferenciación de las células B de tipo CD27+IgD+ en células de tipo CD27-IgD-. Este hecho ocurre con la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la inhibición de mTORC1 [16].

Por otro lado, la estimulación del receptor TLR9 junto a IFN-L provoca la diferenciación de CD27+IgD+ en CD27hiCD38hi. Para que esto ocurra, el complejo 1 de mTOR debe estar activado y la producción de lactato debe aumentar (cambios indicativos relacionados con la glucólisis). De esta forma, utilizando rapamicina, la cual actúa inhibiendo al mTORC1, puede verse un efecto en cascada ya que este complejo repercute sobre el desarrollo de las células B [16].

#### 4.2. Células T

La activación crónica de las células T tipo CD4+ de pacientes LES ocurre cuando existen altos niveles de consumo de oxígeno. Las células T en estos pacientes también presentan un incremento en la glucólisis. Este hecho puede ser un mecanismo compensatorio como medida por la disminución en la producción de ATP llevado a cabo por las mitocondrias disfuncionales [17].

La señalización a través del receptor de las células T provoca cambios metabólicos que afectan a la hiperpolarización mitocondrial (MHP). Esto predispone a una mayor producción de la oxidación fosforilativa de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a una mejora en la glucólisis. Además, la co-estimulación de las células T a través de CD28 activa el eje PI3K/Akt e induce la expresión del transportador de la glucosa (Glut1). De esta manera, se facilita la captación de la glucosa. La vía PI3K/Akt actúa sobre mTORC1 y este último puede favorecer la glucólisis, la diferenciación de las células Th1 y Th17 y la disminución de la diferenciación en las células Treg [3].

Con la activación de mTORC1 se favorece el aumento de Th17 y la producción de células DNT, las cuales estimulan la producción de autoanticuerpos antiADN producidos por las células B en pacientes con LES. Por otro lado, el complejo también favorece a las células T auxiliares foliculares (Tfh). Estas células se encuentran en mayor proporción en pacientes LES [3].

Como posible tratamiento, se ha comprobado que la inhibición de mTOR con rapamicina favorece el desarrollo y la función de las células Treg e inhibe el desarrollo de Th17 y de las células DNT en pacientes con LES [18].

#### 4.3. Macrófagos

Los macrófagos son capaces de reprogramar el metabolismo para adquirir fenotipos proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2) [3]. Por ejemplo, M1 requiere un compromiso con la glucólisis a través de la activación transcripcional del factor inducible por hipoxia (HIF-1a). La delección de HIF-1a reduce la expresión del transportador de glucosa (Glut1) y del fosfoglicerato quinasa (PGK). Como resultado, la producción de lactato y ATP se reduce y, a su vez, la mitofagia contribuye a la disminución de las mitocondrias durante la polarización de macrófagos a M1 pero no a M2. Los macrófagos M2 se basan en un estado

mixto de glucólisis y glicólisis y fosforilación oxidativa (OXPHOS) [19].

Los macrófagos M1 y M2 tienen papeles opuestos en el LES. El incremento de la actividad de mTORC1 caracteriza el desarrollo de células T proinflamatorias en el LES y parece cambiar la polaridad celular hacia el fenotipo M2.

Sin embargo, las biopsias renales de pacientes con LES presentan mayor tasa de macrófagos M2. Esto sugiere la posibilidad de que estas células también contribuyan a la inflamación. Este hecho está respaldado por una clara dependencia de la polarización de M2 en mTORC1. De esta manera, la inhibición del complejo mTORC1 con rapamicina disminuiría el desarrollo de las células T proinflamatorias y no afectaría a la polaridad de los macrófagos M2 [20], [21].

#### 4.4. Células dendríticas

Las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno (APC) más eficientes. Estas transportan el antígeno desde los tejidos donde se exponen hasta los ganglios linfáticos de drenaje. Se encuentran divididas en dos grupos principales según la morfología y la función que ejercen. Por un lado, un grupo está formado por las CD3 convencionales derivadas de mieloides (cDCs). Por otro lado, el segundo grupo lo componen los CD3 no mieloides o células dendríticas plasmacitoides (pDCs) [3].

Los CD3 generalmente muestran una vida media de 3 a 6 días y dependen de la reposición de precursores derivados de las células hematopoyéticas (HSC). Estos expresan CD11c, secretan IL-23 y generalmente promueven la expresión de Th17. Por el contrario, las pDCs expresan CD11c-CD123+, supervisan los ácidos nucleicos virales a través de los receptores Toll 7 y Toll 9 (TLR7/TLR9), y secretan IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  [22].

Respecto al metabolismo, las CD3 dependen principalmente de la glucólisis impulsada por HIF-1a. mTORC1 promueve la producción de IFN de tipo I por los pDCs. Este complejo puede ser bloqueado por la rapamicina y, de esta forma, se mejora la presentación de antígenos por las cDCs. Esta división espacio/temporal en la activación de CD3 dependientes de mTOR podría contribuir a la eficacia clínica de la rapamicina en el LES [23].

### 5. CONCLUSIONES

La activación de la vía mTOR tiene un papel importante en la integración de las señales metabólicas y la conducción de la respuesta inflamatoria tanto en el sistema inmune adaptativo como en el innato. El complejo mTORC1 es la principal diana en las células T en el desarrollo de Th1, Th17, Tfh y DNTs. Se conoce que el fármaco rapamicina inhibe a este complejo por lo que podría ser una posible prometedora terapia frente al lupus eritematoso sistémico. A pesar de existir pruebas que demuestran la mejora al inhibir el complejo mTORC1 aún quedan cuestiones que resolver en futuros estudios. Por lo tanto, esta terapia puede ser beneficiosa en un futuro en pacientes con LES o puede servir como estudio para la

búsqueda de otras dianas relacionadas con la enfermedad.

## REFERENCIAS

- [1] Gómez-Puerta, J. A., & Cervera, R. (2008). Lupus eritematoso sistémico. En *La clínica y el laboratorio* (Vol. 14, pp. 211-223).
- [2] Manuel Bermúdez Marrero, W., Yanelis Vizcaino Luna, D., & Alejandro Bermúdez Marrero, W. (2017). Lupus eritematoso sistémico. In *Acta Médica del Centro* (Vol. 11, Issue 1). <http://www.revactamedicacentro.sld.cu82>
- [3] Huang, N., & Perl, A. (2018). Metabolism as a Target for Modulation in Autoimmune Diseases. *Trends in Immunology*, 39(7), 562-576. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.006>
- [4] Blenis, J. (2017). TOR, the Gateway to Cellular Metabolism, Cell Growth, and Disease. In *Cell* (Vol. 171, Issue 1, pp. 10-13). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.019>
- [5] Guduru, S. K. R., & Arya, P. (2018). Synthesis and biological evaluation of rapamycin-derived, next generation small molecules. In *MedChemComm* (Vol. 9, Issue 1, pp. 27-43). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c7md00474e>
- [6] Li, J., Kim, S. G., & Blenis, J. (2014). Rapamycin: One drug, many effects. In *Cell Metabolism* (Vol. 19, Issue 3, pp. 373-379). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.001>
- [7] Park, S. R., Yoo, Y. J., Ban, Y. H., & Yoon, Y. J. (2010). Biosynthesis of rapamycin and its regulation: Past achievements and recent progress. In *Journal of Antibiotics* (Vol. 63, Issue 8, pp. 434-441). <https://doi.org/10.1038/ja.2010.71>
- [8] Yoo, Y. J., Kim, H., Park, S. R., & Yoon, Y. J. (2017). An overview of rapamycin: from discovery to future perspectives. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 44(4-5), 537-553. <https://doi.org/10.1007/s120295-016-1834-7>
- [9] MacKeigan, J. P., & Krueger, D. A. (2015). Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro-Oncology*, 17(12), 1550-1559. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov152>
- [10] Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. In *Cell* (Vol. 168, Issue 6, pp. 960-976). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
- [11] Ryskalin, L., Lazzeri, G., Flaibani, M., Biagioni, F., Gambardella, S., Frati, A., & Fornai, F. (2017). mTOR-Dependent Cell Proliferation in the Brain. In *BioMed Research International* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/7082696>
- [12] Malik, A. R., Urbanska, M., Maclas, M., Skalecka, A., & Jaworski, J. (2013). Beyond control of protein translation: What we have learned about the non-canonical regulation and function of mammalian target of rapamycin (mTOR). In *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* (Vol. 1834, Issue 7, pp. 1434-1448). <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.12.010>
- [13] Thoreen, C. C., & Sabatini, D. M. (2009). Rapamycin inhibits mTORC1, but not completely. In *Autophagy* (Vol. 5, Issue 5, pp. 725-726). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/auto.5.5.8504>
- [14] Yap, D. Y. H., & Chan, T. M. (2019). B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis—role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20246231>
- [15] Yang, M. L., Gee, A. J. P., Gee, R. J., Zurita-Lopez, C. I., Khare, S., Clarke, S. G., & Mamula, M. J. (2013). Lupus autoimmunity altered by cellular methylation metabolism. *Autoimmunity*, 46(1), 21-31. <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.732133>
- [16] Zeng, Q., Zhang, H., Qin, J., Xu, Z., Gui, L., Liu, B., Liu, C., Xu, C., Liu, W., Zhang, S., Huang, S., & Chen, L. (2015). Rapamycin inhibits BAFF-stimulated cell proliferation and survival by suppressing mTOR-mediated PP2A-Erk1/2 signaling pathway in normal and neoplastic B-lymphoid cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(24), 4867-4884. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1976-1>
- [17] Gergely, P., Grossman, C., Niland, B., Puskas, F., Neupane, H., Allam, F., Banki, K., Phillips, P. E., & Perl, A. (2000). and Arthritis Rheum. 46(1), 175-190. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1<175::AID](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1<175::AID)
- [18] Lai, Z.-W., Borsuk, R., Shadakshari, A., Yu, J., Dawood, M., Garcia, R., ... Perl, A. (2013). Mechanistic Target of Rapamycin Activation Triggers IL-4 Production and Necrotic Death of Double-Negative T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, 191(5), 2236-2246. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301005>
- [19] Esteban-Martínez, L., Sierra-Filardi, E., McGreal, R. S., Salazar-Roa, M., Mariño, G., Seco, E., Durand, S., Enot, D., Graña, O., Malumbres, M., Cvekl, A., Cuervo, A. M., Kroemer, G., & Boya, P. (2017). Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation. *The EMBO Journal*, 36(12), 1688-1706. <https://doi.org/10.15252/embj.201695916>
- [20] Mercalli, A., Calavita, I., Dugnani, E., Citro, A., Cantarelli, E., Nano, R., Melzi, R., Maffi, P., Secchi, A., Sordi, V., & Piemonti, L. (2013). Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1. *Immunology*, 140(2), 179-190. <https://doi.org/10.1111/imm.12126>
- [21] Kimura, T., Nada, S., Takegahara, N., Okuno, T., Nojima, S., Kang, S., Ito, D., Morimoto, K., Hosokawa, T., Hayama, Y., Mitsui, Y., Sakurai, N., Sarashina-Kida, H., Nishide, M., Maeda, Y., Takamatsu, H., Okuzaki, D., Yamada, M., Okada, M., & Kumanogoh, A. (2016). Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms13130>
- [22] Zhang, S.-Y., Boisson-Dupuis, S., Chappier, A., Yang, K., Bustamante, J., Puel, A., Picard, C., Abel, L., Jouanguy, E., & Casanova, J.-L. (2008). Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , and IFN- $\lambda$  in host defense. *Immunological Reviews*, 226, 29-40.
- [23] Turnquist, H. R., Raimondi, G., Zahorchak, A. F., Fischer, R. T., Wang, Z., & Thomson, A. W. (2007). Rapamycin-Conditioned Dendritic Cells Are Poor Stimulators of Allogeneic CD4 + T Cells, but Enrich for Antigen-Specific Foxp3 + T Regulatory Cells and Promote Organ Transplant Tolerance. *The Journal of Immunology*, 178(11), 7018-7031. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.7018>



**Lorena Flores Gil.** Estudiante del máster en Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide. Graduada en Biología en la Universidad de Sevilla.



**Irene García Esteban.** Recibió el título de Bióloga por la Universidad de Málaga en 2021. Actualmente es alumna del Máster Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.

# CIMAvax-EGF UNA TERAPIA PARA EL CÁNCER AVANZADO DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Alberto López-Obregón Moreno, Magdalena Pérez Marín

**Resumen** — CIMAvax-EGF es una vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapas IIIB/IV. Se basa en una inmunoterapia activa que manipula la respuesta inmune del individuo para que genere sus propios anticuerpos frente al factor de crecimiento epidérmico (EGF) para evitar la interacción entre el receptor de factor de crecimiento epidérmico (REGF) y EGF. Se trata de un fármaco seguro que podría ser útil para el control a largo plazo de pacientes con CPCNP con tumores dependientes de EGF, capaz de generar una respuesta rápida y duradera.

**Palabras Claves** — Cáncer, Marcador, Receptor, Supervivencia

## 1. ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS?

El cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPCNP) es el más frecuente e incluye un 85-90% del total de tumores malignos de pulmón. Los cánceres pulmonares de células no-pequeñas se agrupan, pues su pronóstico y tratamiento son muy similares. [1]

Sin embargo, según su histología, que permite diferenciar a través del microscopio las células que forman el tumor, se consideran tres grupos dentro de este tipo de cáncer: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes. [1]

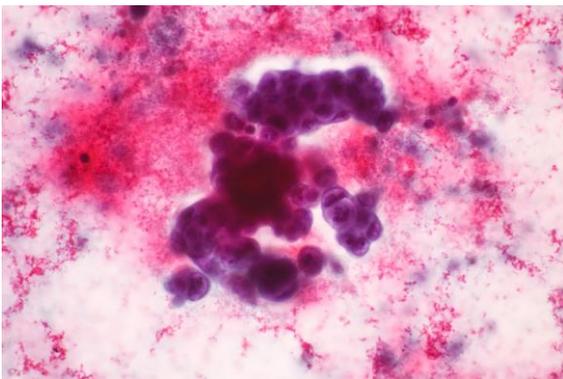


Figura 1. Proliferación de células cancerosas en CPCNP [2]

La cirugía es el tratamiento principal en cánceres de estadio I y II y en algunos casos de estadios III. Se ha comprobado que, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, la extirpación de todo el lóbulo pulmonar (lobectomía) es el tipo de cirugía más eficaz, incluso en tumores muy pequeños. En otros casos, la cirugía se retrasa hasta después del tratamiento con quimioterapia y/o con radioterapia. En cambio, más de la mitad de los pacientes con este tipo de cáncer no responde a la quimioterapia y, entre aquellos que lo hacen, pocos consiguen una respuesta completa o una curación total. [1]

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se diagnostica en un estadio avanzado debido a que este carcinoma es de carácter muy agresivo y tiene una elevada y rápida capacidad de crecimiento. [1] [2]

## 2. MECANISMO MOLECULAR DE EXPRESIÓN

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un oncogén muy conocido que se sobreexpresa en aproximadamente en el 40-80 % de los CPCNP, promoviendo el crecimiento descontrolado, la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. No obstante, su vía de señalización y transducción puede verse interrumpida eficazmente por la privación del factor de crecimiento epidérmico (EGF). [5]

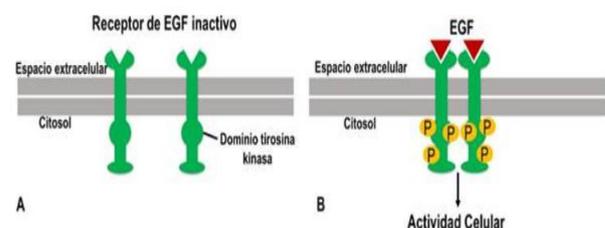


Figura 2. Modelo de señalización celular. [4]

## 3. UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO: CIMAVax-EGF.

La vacuna CIMAVax-EGF es una inmunoterapia activa que pretende prevenir la unión de EGF a los receptores del oncogén y que se basa en la inducción de una respuesta inmunitaria específica para que el propio individuo genere sus propios anticuerpos anti-EGF y así eliminar este factor molecular de crecimiento. Inhibe la fosforilación del receptor EGFR y detiene el ciclo celular de las células tumorales que lo sobreexpresan, provocando la destrucción del tumor, reduciéndolo o impidiendo su progresión. [6]

Cuando un individuo es inmunizado con EGF autólogo, no se produce respuesta de anticuerpos anti-EGF. Para hacer EGF inmunogénico, es decir, reconocible por el sistema inmune, se necesita la selección de un inmunopotenciador y

un adyuvante oleoso. [5] Por ello, el preparado está compuesto por EGF recombinante humano acoplado a una proteína portadora P64 recombinante, que hace la función de inmunopotenciador. Este conjugado químico (EGF-P64) se emulsiona en Montanide, el adyuvante oleoso adecuado. [6]

#### 4. EFICACIA DE CIMAVax-EGF.

Para un ensayo de fase III se seleccionaron como candidatos prueba a pacientes que tenían 18 años o más, con CPCNP en estadios graves (IIIB/IV), que fueron comprobados citológicamente o histológicamente y una esperanza de vida de al menos 3 meses. Todos los pacientes recibieron de cuatro a seis ciclos de quimioterapia a base de platino para estabilizar la enfermedad y, posteriormente, fueron asignados al azar en dos grupos (2:1): un grupo vacuna y otro control, que continuó con el tratamiento base.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia global (SG), mientras que la seguridad, la inmunogenicidad y la concentración sérica de EGF, antes y después del tratamiento, fueron criterios de valoración secundarios.

El tiempo medio de supervivencia (MST) en el grupo de los vacunados que recibió al menos una dosis fue de 10'83 meses, mientras que el MST en el grupo control fue de 8'86 meses. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 14'4% para los pacientes vacunados y del 7'9% para los del grupo control.

Por otra parte, la media de supervivencia para el grupo de los vacunados, que completaron al menos cuatro dosis, fue de 14'43 meses frente a 9'43 meses del grupo control. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 16'62% para los pacientes vacunados, frente al 6'2% de los pacientes no vacunados. Los pacientes que recibieron al menos cuatro dosis de la vacuna, tuvieron una ventaja de supervivencia significativa en comparación con los pacientes no vacunados. [6]

#### 5. BIOMARCADOR CON VALOR DE PRONÓSTICO

La concentración basal de EGF es un predictor de la supervivencia de los pacientes, ya que es este el que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico promoviendo su crecimiento descontrolado.

Los anticuerpos (anti-EGF), se midieron mediante ELISA en el 50% de los inscritos. Los pacientes se clasificaron en: aquellos que tuvieron una muy buena respuesta inmunológica y que alcanzaron títulos de anticuerpos iguales o superiores a 1:64000; otros, que tuvieron una buena respuesta inmunológica, si desarrollaron títulos de anticuerpos iguales o superiores a 1:14000 y, por último, los individuos cuya respuesta inmunológica fue deficiente y que alcanzaron títulos de anticuerpos en torno a 1:4000.

Los pacientes fueron clasificados inicialmente en función de sus niveles iniciales de EGF en alto, si era  $>870$  pg/mL, o bajo,  $\leq 870$  pg/mL, siendo 870 la media de todos ellos. [6]

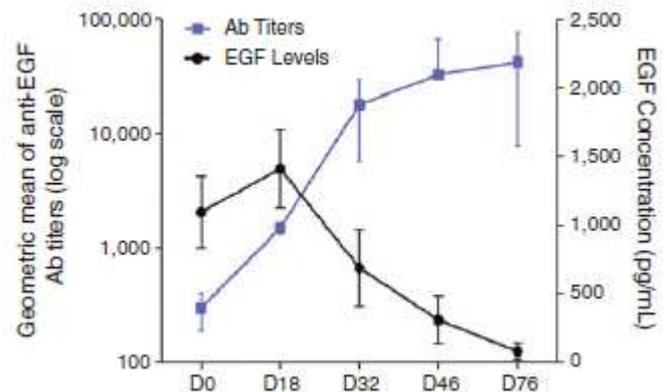


Figura 3. Evolución de la concentración sérica de EGF [6]

Se midió la concentración sérica de EGF antes y después de la vacunación, observándose una correlación inversa entre los títulos de anticuerpos anti-EGF y la concentración de EGF en suero en pacientes vacunados. Los pacientes vacunados con [EGF] sérico inicial  $> 870$  pg/ml tuvieron una mejor supervivencia en comparación con los controles con los mismos niveles séricos de EGF. [6] Por lo tanto, dado que la vacuna consigue reducir la concentración sérica de EGF, este es un marcador predictivo para su eficacia. [5]

No obstante, actualmente se está realizando un nuevo ensayo clínico para evaluar la seguridad en relación con las concentraciones basales de EGF. [3]

#### 6. CONCLUSIÓN

CIMAvax-EGF es la primera vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Plantea un tratamiento alternativo contra esta patología, especialmente para aquellos pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad o no responden adecuadamente a la quimioterapia u otros tratamientos convencionales. Hay grandes esperanzas puestas en esta, ya que prolonga la supervivencia de los enfermos con mejor calidad de vida, y así poder calificarla como una enfermedad crónica no transmisible, donde el paciente realiza el tratamiento de por vida. [3]

#### 7. REFERENCIAS

- [1] Roche Farma, S. (2020). Roche Pacientes. Obtenido de rochepacientes.es
- [2] Remon, D. J. (18 de Diciembre de 2019). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Obtenido de seom.org
- [3] Ruiz., D. R. (27 de Febrero de 2017). Universidad Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n1/rf02107.pdf>
- [4] Factores de Crecimiento Incluidos en Terminología Embryologica: Análisis Crítico. Daniel ConeiMariana RojasDaniel ConeiMariana Rojas. International Journal of Morphologyvol. 36issue 2(2018)pp: 500-506Published by Sociedad Chilena de Anatomía.
- [5] Rodríguez, P. C., Rodríguez, G., Drac, G. G., & Drc, A. L. (2010). Review Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax EGF en el tratamiento del cáncer de

pulmón de células no pequeñas Original Scientific Articles. 1–8.

- [6] (Rodriguez et al., 2016) Rodriguez, P. C., Popa, X., Martínez, O., Mendoza, S., Santiesteban, E., Crespo, T., Amador, R. M., Fleytas, R., Acosta, S. C., Otero, Y., Romero, G. N., De La Torre, A., Cala, M., Arzuaga, L., Vello, L., Reyes, D., Futiel, N., Sabates, T., Catala, M., ... Neningen, E. (2016). A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 22(15). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0855>



**Alberto López-Obregón Moreno.** Estudiante de cuarto curso del grado de Biotecnología en la Universidad de Pablo de Olavide (Sevilla).



**Magdalena Pérez Marín.** Estudiante de tercer curso del grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

# Cuarta Revolución Industrial y la Industria 4.0

Francisco Javier Núñez Cintado

**Resumen**—El presente documento realiza el análisis del actual movimiento tecnológico, también conocido como «Cuarta Revolución Industrial», el cual supone un gran cambio en muchos ámbitos de nuestra vida cotidiana. Seguidamente, se hablará del término «Internet de las Cosas», que, junto con la industria, se podrá comentar que es la Industria 4.0 y cuales son sus principales características.

**Palabras Claves**— Revolución, software, Internet de las Cosas, Industria 4.0, Ciber-Físico.

## 1. INTRODUCCIÓN

De la amplia gama de retos de hoy en día, lo más novedoso e importante es cómo entender y dar forma a la nueva revolución tecnológica, que supone nada menos que un cambio trascendental para la humanidad.

Tenemos un largo camino por recorrer lleno de lecciones sobre la velocidad y la amplitud de esta nueva revolución. Las posibilidades ilimitadas de tener miles de millones de personas conectadas mediante dispositivos móviles, lo que da un poder de procesamiento, una capacidad de almacenamiento y un acceso al conocimiento sin precedentes.

Dichos avances tecnológicos abarcan amplios campos, como la inteligencia artificial (IA), la robótica, el internet de las cosas (IoT), los vehículos autónomos, la impresión 3D, la nanotecnología, la biotecnología, la ciencia de los materiales, el almacenamiento de energía y la computación cuántica, por nombrar unos pocos.

## 2. CUARTA REVOLUCIÓN INDUSTRIAL

### 2.1. ¿Que es la Cuarta Revolución Industrial?

La **cuarta revolución industrial** se puede definir como la transición de la infraestructura digital construida hacia nuevos sistemas ciber físicos que operan en redes más complejas [7].

Su esencia se encuentra en la convivencia de una amplia gama de tecnologías emergentes, las cuales, hacen desaparecer los límites entre lo físico, digital y biológico, dando como resultado una fusión entre estos tres planos y ocasionando un verdadero cambio de modelo. [1]

Todo esto quiere decir que el ser humano y la máquina ya no son dos seres separados y dependientes, sino que a partir de ahora formarán un equipo dentro de un sistema de producción. [8]



Fig. 1. Evolución Revolución Industrial.

### 2.2. Internet de las cosas

[3] El proceso continuo de expansión de Internet y gestación de nuevas tecnologías, servicios y plataformas ha permitido la emergencia del fenómeno conocido como «**Internet de las Cosas**» (Internet of Things), que supone la *evolución de Internet desde una red de ordenadores interconectados hasta una red de objetos interconexiónados*.

Esta red de objetos es una realidad con la llegada de los dispositivos inteligentes como son los teléfonos móviles, tablets, smartwatches, y otros muchos tipos de «objetos» [5].

El término Internet de las Cosas fue introducido por primera vez por el pionero de la tecnología británica Kevin Ashton en una representación que realizó en 1999 para la multinacional Procter & Gamble, donde describía un sistema en el cual los objetos en el mundo físico podrían conectarse a Internet a través de sensores para automatizar la recogida de datos, propugnando su aplicación en la cadena de suministro añadiéndoles etiquetas RFID.

La tecnología «**RFID**» es utilizada para identificar, rastrear y localizar recursos de forma exclusiva, precisa y automática mediante ondas de radio inalámbricas. Los sistemas RFID están formados por dos componentes.

- a. **Transpondedor:** es una etiqueta o chip que está unido a un objeto (desde un dispositivo informático, hasta un animal o un ser humano) sirve como soporte de datos.

b. **Dispositivo de registro:** lee los datos del Transpondedor.

[4] Las aplicaciones del Internet de las Cosas son tan variadas y numerosas, que cada vez se extienden más a todas las áreas de la vida cotidiana. Dichos ámbitos de aplicación más destacados incluyen, por ejemplo, la industria inteligente o Industria 4.0.

### 3. INDUSTRIA 4.0

[2] La **industria 4.0** se define como un nuevo modelo de organización y control de la cadena de valor a través de la combinación entre el ciclo de vida del producto y el transcurso a lo largo de los sistemas de fabricación ayudados por las tecnologías de la información.

En definitiva, se trata de la aplicación a la industria del modelo "Internet de las cosas" (IoT). Todos estos términos tienen en común que los procesos de fabricación se encuentran en un proceso de transformación digital, una "revolución industrial" como resultado del avance de las tecnologías de la información y, particularmente, de la informática y el software. [6]

La industria 4.0 está compuesta por los siguientes elementos:

- Soluciones Inteligentes.
- Innovación Inteligente.
- Cadenas de Suministro Inteligente.
- Fábricas Inteligentes.



Fig. 2. Industria 4.0.

#### 3.1. Soluciones Inteligentes

Los **productos inteligentes** se caracterizan por disponer de electrónica, software embebido y conectividad lo que, en conjunto, le dotan de nuevas características, capacidades y funciones. [2]

Se les denomina **sistemas ciber-físicos** (CPS) a los elementos que conforman el mundo del Internet de las cosas (IoT). La conectividad les proporciona capacidad de **co-**

**municación máquina a máquina** (M2M) y comunicación con humanos.

El software les permite **autogestionarse y tomar decisiones descentralizadas**. Estos sistemas están equipados con sensores que captan información sobre su entorno y sobre su propio uso y estado, información que pueden proporcionar a quien lo fabricó o gestiona su servicio.

Estos mismos elementos se aplican no sólo a los productos sino a las máquinas que los fabrican, los **sistemas de producción ciber-físicos** (CPPS), que ofrecen **personalización, adaptación al entorno y a tareas nuevas**. [2]

#### 3.2. Innovación Inteligente

Los **procesos de innovación** se abrirán a socios y clientes, Apoyándose en soluciones informáticas como comunidades virtuales o herramientas PLM ("Product Life Management") colaborativas, acelerando el flujo de innovación y reduciendo los tiempos de comercialización. [2]

La **innovación a lo largo del Ciclo de Vida** del producto y conectado combina las facultades de análisis de las herramientas informáticas con los datos suministrados por el producto inteligente a lo largo de su ciclo de vida. El conjunto de los datos proporcionados por el producto inteligente (CPS), las máquinas (CPPS) y los clientes ayudará a tomar decisiones para optimizar la fabricación, servicios y experiencia del cliente.

#### 3.3. Cadena de Suministro Inteligente

Las **cadenas de suministro inteligentes** se definen como cadenas automatizadas e integradas, siendo posible gracias a la integración del software y las comunicaciones en la industria.

Para la gestión de la complejidad de las cadenas de suministro, los flujos físicos se reflejan en **plataformas digitales**.

Esta imagen virtual de la red de suministro se crea a través de materiales y piezas etiquetadas con RFID (etiquetas comentadas en apartados anteriores). A lo largo de la cadena de suministro, los CPS generan datos en tiempo real sobre su posición y estado. Esta digitalización permite automatizar los procesos de la cadena de suministro e identificar al producto a lo largo del proceso de producción permitiendo al fabricante ser más sensible a cambios en los pedidos. [2]

En resumen, permite reconocer ineficiencias y riesgos, aumentar la robustez y la capacidad de respuesta a incidencias, incrementar la fiabilidad y disminuir los costes.

#### 3.4. Fábricas Inteligentes

La **fábrica inteligente** forma el último componente de la Industria 4.0. Está formada por sistemas ciber físicos de producción (CPPS) vinculadas al sistema de fabricación.

Cada módulo es capaz de recopilar la información que necesita, dando como resultado una red de elementos que toman decisiones optimizadas a nivel local. [2]

Con todo este Control de Producción, se tendrá la po-

sibilidad de fabricar cada producto de manera individual sin costes adicionales y con fechas de entrega de gran fiabilidad. Además, la recopilación masiva de datos relacionados con la producción y su análisis se obtendrán mejoras en productividad y calidad del producto.

## 5. CONCLUSIONES

La Cuarta Revolución Industrial es una nueva era, la era de la Digitalización. La humanidad se encuentra en un momento histórico en el que todo dispositivo está conectado a Internet y donde los datos abundan en todos sus rincones.

Toda esta inteligencia conlleva un gran aprendizaje, y en función de como la usemos, podrá traer grandes ventajas o grandes inconvenientes. [8]

## AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer al profesor Dr. Norberto Díaz-Díaz por su ayuda en la idealización del tema a investigar basado en estudios anteriores realizados por el autor.

## REFERENCIAS

- [1] Alternate title: "Age of the Fourth Industrial Revolution", Gasca-Hurtado, Gloria Piedad; Machuca-Villegas, Liliana. *Revista Ibérica de Sistemas e Tecnologías de Informação*; Lousada N.º 34, (Oct2019):XI-XV  
<https://www.proquest.com/docview/2343016222/48BB1580D500411CPQ/1>.
- [2] José Luis del Val Román, "Industria 4.0: la transformación digital de la industria". <http://coddii.org/wp-content/uploads/2016/10/Informe-CODDII-Industria-4.0.pdf>. (enlace del artículo).
- [3] Moisés Barrio Andrés, "Internet de las Cosas" [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=jFLDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA9&dq=internet+de+las+cosas+en+industria&ots=3LK6bC\\_mAM&sig=EAoDuoZMaZDoqJ1H3CoZdYmxo\\_E#v=onepage&q=internet%20de%20las%20cosas%20en%20industria&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=jFLDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA9&dq=internet+de+las+cosas+en+industria&ots=3LK6bC_mAM&sig=EAoDuoZMaZDoqJ1H3CoZdYmxo_E#v=onepage&q=internet%20de%20las%20cosas%20en%20industria&f=false). (enlace del libro).
- [4] Dave Evans, "Internet de las Cosas, Cómo la próxima evolución de Internet lo cambia todo," <http://audentia-gestion.fr/cisco/loT/internet-of-things-iot-ibsg.pdf> (enlace del artículo).
- [5] Marcelo alcaraz, "Internet de las Cosas," <http://jeuazarru.com/wp-content/uploads/2014/10/Internet-of-Things.pdf>. (enlace del artículo).
- [6] Wolfgang Schroeder, "la estrategia alemana, Industria 4.0: el capitalismo renano en la era de la digitalización," [http://fes-madrid.org/media/2017\\_FESpublicaciones/FES\\_Industria\\_4.0.pdf](http://fes-madrid.org/media/2017_FESpublicaciones/FES_Industria_4.0.pdf). (enlace del artículo).
- [7] Valeria Perasso, "Qué es la cuarta revolución Industrial y por qué debería preocuparnos," 12-10-2016. (artículo publicado en revista).
- [8] Klaus Schwab, "la Cuarta Revolución Industrial," <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=BRonDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT5&dq=revolución+robótica&ots=lrUiKDMzWu&sig=y5WJD27f8IKOJw-NMhk9Sq8ZJ20#v=onepage&q=revolución%20robótica&f=false>.

(enlace del libro).



**Francisco Javier Núñez Cintado** recibió el título de Técnico en Automatización y Robótica Industrial por el Instituto IES Virgen de los Reyes en 2019. Actualmente es estudiante del grado de Ingeniería Informática en Sistemas de la Información de la Universidad Pablo de Olavide.

# Uso del Big Data en las empresas

Luis María Ortiz Agüera

**Resumen**—Big Data es un término que describe el gran volumen de datos, tanto estructurados como no estructurados, que inundan los negocios cada día. Pero no es la cantidad de datos lo importante. Lo que importa es lo que las organizaciones hacen con estos. Big Data se puede analizar para obtener ideas que conduzcan a mejores decisiones y movimientos de negocios estratégicos.

**Palabras Claves**— Análisis, Big-Data, Empresa, Datos, Gestión .

Luis María Ortiz Agüera. Escuela Politécnica Superior, Universidad Pablo de Olavide. [lmortagu@upo.es](mailto:lmortagu@upo.es).

## 1. INTRODUCCIÓN

El análisis de datos es una herramienta estratégica para apoyar la toma de decisiones empresariales, podemos predecir futuros comportamientos o tendencias que pueden ayudarnos para el negocio. Hoy en día, casi el 80% de las empresas utiliza Big Data con esta finalidad [1].

Por estas razones explicaremos en que consiste y las ventajas que aporta. Además de mencionar la aplicación y los resultados en algunas multinacionales.

## 2. ¿QUÉ ES EL BIG DATA?

El Big Data es un término que se utiliza para definir un gran conjunto de datos o combinación de estos.

El almacenamiento, observación y procesamiento de datos para obtener información relevante está ampliamente extendido en la actualidad.

Nuestro día a día se ve afectado por la utilización del Big Data, como por ejemplo en las sugerencias que nos muestran empresas como Spotify, Netflix, Amazon, Twitter, Facebook, etc. Detrás de todas esas sugerencias están algoritmos que procesan los datos relativos a nuestras acciones en esas plataformas y que, en base a ellos, generan sugerencias para nosotros[2].



## 3. BENEFICIOS Y VENTAJAS

Sin duda, cuando estos datos se procesan con herramientas de business intelligence y analítica avanzada, los resultados son innegables.

Primero, porque permite responder a múltiples preguntas de las empresas, proporciona visión y puntos de referencia. Segundo, porque resuelve de forma ágil retos empresariales que antes exigían mucho más tiempo y recursos. En definitiva, el buen uso del big data se traduce en múltiples beneficios para la empresa.

Ventajas de aplicar el big data en las empresas:

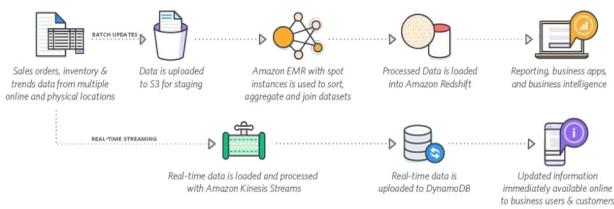
1. Mejora de la toma de decisiones, reduciendo los riesgos y estudiando la información de como por ejemplo clientes. De esta manera, es posible llegar a decisiones inteligentes de forma ágil y con máxima probabilidad de éxito.
2. Mejora en la eficiencia y optimización de costes. El análisis de big data puede acelerar la velocidad con la que se desarrolla un producto. Esto se traduce en una reducción de costes, y, por lo tanto, grandes beneficios para la empresa.
3. Segmentación de los clientes. Las empresas pueden orientar productos y servicios a satisfacer las necesidades y deseos de los consumidores de manera específica.
4. Seguridad en los datos. Se puede mantener un control rápido y eficaz del ecosistema de datos de la organización para identificar potenciales amenazas internas.
5. Mejora de la accesibilidad de la información dentro de la empresa. Al digitalizar los datos y habilitar herramientas que facilitan la búsqueda de información se genera una dinámica de trabajo más fluida.
6. Nuevas fuentes de ingresos. La información que se obtiene del análisis del big data puede comercializarse como datos de tendencias a otras empresas interesadas en extraer su valor. De esta manera, se abre una nueva vía de ingresos[3].

## 4. APLICACIÓN Y RESULTADOS EN GRANDES EMPRESAS

### AMAZON:

Cuando una persona contacta el servicio al cliente, el empleado ya tiene en su pantalla toda la información sobre el consumidor. En pocas palabras, tienen el poder de saber cómo gasta su dinero.

Amazon es el rey del e-commerce porque adoptó tecnología de vanguardia para recolectar, analizar y utilizar la cantidad masiva de datos a la que tienen acceso a partir del historial de búsqueda y de compra de una persona. Algunas de sus herramientas les permite proporcionar a sus clientes los productos que buscan y que necesitan, más rápido y más económico que cualquiera de sus competidores.



Todo esto se reflejó en el crecimiento de ventas en 20%, es decir, 8 billones de dólares aproximadamente.

### APPLE:

Gracias al análisis de datos, Apple ha logrado posicionarse no solo como la mejor compañía de tecnología, sino como una de las que más clientes fieles tiene alrededor del mundo.



Gracias a la amplia gama de aplicaciones y dispositivos portátiles, están recopilando más datos de clientes que nunca. Así, las apps conocen a sus usuarios y la experiencia es cada vez más personalizada, al punto de que no puedan vivir sin sus productos Apple.

### NETFLIX:

Con aproximadamente 100 millones de usuarios, Netflix recolecta y analiza enormes cantidades de datos relacionados al comportamiento del usuario. Así, no solo es capaz de predecir qué quiere ver una persona sino qué tipo de series o películas debe producir y qué actores tienen mejor acogida dependiendo del público.



Les tomó 6 años recolectar los datos necesarios para producir su propia serie que tenía éxito asegurado, pero todo este esfuerzo se tradujo en el premio que se ganó la compañía al mejor algoritmo para predecir qué contenido le gustaría ver a los consumidores, el cual produce un valor de 1 billón de dólares al año en retención de clientes[4].

## 5. CONCLUSIÓN

Cómo se puede observar, el futuro de cualquier compañía está en el análisis de datos. Si hace unos años era imposible predecir el comportamiento de un mercado y las compañías debían suponer el futuro en base al pasado, hoy el futuro está casi asegurado gracias al análisis de datos.

## REFERENCIAS

- [1] Web de DEUSTO FORMACIÓN.  
<https://www.deustoformacion.com/blog/gestion-empresas/2- ejemplos-usos-big-data-empresa>
- [2] Web de UNIR.  
<https://www.unir.net/ingenieria/revista/ejemplos-big-data>
- [3] Web de AGGITY.  
<https://aggity.com/beneficios-big-data-empresa>
- [4] Web de GRUPO BIT. <https://business-intelligence.grupobit.net/blog/empresas-que-usan-big-data-y-han-conseguido-los-mejores-resultados>

## BIOGRAFÍA

**Luis María Ortiz Agüera** estudiante del grado de Ingeniería Informática de sistemas de información en la Universidad Pablo Olavide en Sevilla y futuro empresario del análisis de datos.

# Fagoterapia: nuestra esperanza en manos del asesino más letal

Alejandro Cuenca Martagón, Miguel Etayo Escanilla, Jorge Martínez Reviriego

**Resumen**— La resistencia a antibióticos por parte de las bacterias está suponiendo un problema que requiere una solución inmediata. Los fagos tienen la capacidad de infectar bacterias de forma específica y eficiente, por lo que su uso de forma exclusiva o combinada con antibióticos, podría proporcionarnos las herramientas necesarias para solucionar este problema al que nos enfrentamos.

**Palabras Claves**— fagoterapia, fago, bacteriófago, antibiótico, resistencia.

## 1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, se estima que 700.000 personas mueren cada año debido a infecciones resistentes a antibióticos [1]. Según la Organización Mundial de la Salud, se calcula que este número ascenderá a 10 millones de personas, convirtiéndose en la principal causa de muerte en el mundo [2]. La humanidad se encuentra ante unos de los mayores retos de la historia y necesitamos buscar nuevas vías para poder luchar contra el problema. Este fenómeno ha reactualizado el papel de los fagos como alternativa terapéutica para luchar contra las superbacterias.

Los bacteriófagos, también llamados fagos, son virus capaces de infectar y replicarse en bacterias. Son los organismos más abundantes de la Tierra y juegan un rol muy importante en la fisiología y evolución del mundo microbiano. Cada fago es específico de un determinado género o especie bacteriana. De esta forma, se les considera unos elementos antibacterianos capaces de controlar poblaciones bacterianas concretas de forma natural [3].

La fagoterapia consiste en la administración de estos fagos virulentos a un paciente con el propósito de lisar las bacterias patógenas que causan la infección en el organismo.

## 2. LUCHA CONTRA LAS INFECCIONES

En 1917, Félix d'Herelle y Frederick Twort descubrieron los bacteriófagos. Durante las siguientes décadas, estos organismos se utilizaron como terapias experimentales para tratar infecciones en Francia y Bélgica [4]. Al mismo tiempo, en 1928, Alexander Fleming descubre la penicilina. El éxito de este antibiótico además de la inminente llegada de la Segunda Guerra Mundial y la pobre metodología de las investigaciones en este campo, pospuso el resurgimiento del interés por los fagos hasta el siguiente siglo (Fig. 1).

Sin embargo, no todos los países rechazaron los fagos en

favor de la penicilina. De este modo, Europa del Este se convirtió en la única región del mundo donde la fagoterapia era considerada como una seria alternativa a los antibióticos. Los primeros estadios de la investigación de esta terapia eran por definición más baratos y con un uso de ensayos microbiológicos más sencillos, lo que constituía una gran oportunidad para los países con una economía menos desarrollada, tales como Polonia, Georgia y parte de la Rusia soviética.

Hoy en día, con el aumento de las infecciones resistentes a antibióticos y la búsqueda de nuevas soluciones, estos países se están convirtiendo en focos de interés a nivel mundial. Instituciones como el Instituto de Inmunología y Terapia Experimental Hirszfeld (Varsovia, Polonia) o el Instituto Eliava (Tiflis, Georgia) llevan a cabo investigaciones punteras en todo el mundo y ponen a prueba los primeros tratamientos en el campo de la fagoterapia [5].

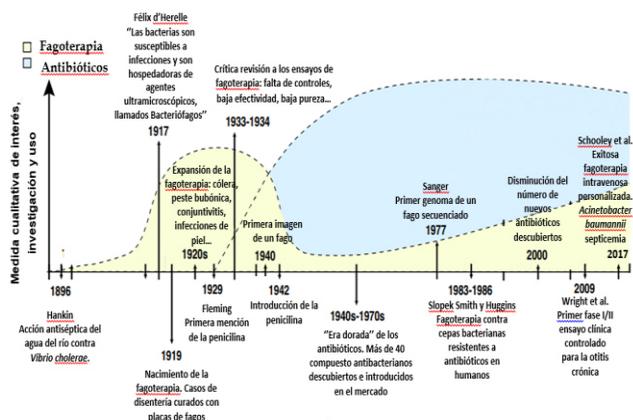


Fig. 1. Línea del tiempo de los hitos más relevantes de la lucha contra las infecciones

## 3. CÓMO ACTÚA UN BACTERIÓFAGO

El mecanismo de infección de un bacteriófago en la célula huésped comprende una serie de etapas. En primer lugar,

se produce un fenómeno de adsorción (reversible) mediado por las fibras de la cola, las cuales se unen a receptores específicos de la célula bacteriana. Su relevante uso en Biología y Medicina se debe a la existencia de una estructura química que funciona como receptor específico del bacteriófago en la capa externa de la pared bacteriana o de los pili. Existen grupos bacterianos con diversos receptores, por lo que diversos bacteriófagos son capaces de adherirse a ellos [6]. La naturaleza de la zona de adsorción varía según el tipo de fago. A continuación, se produce la unión irreversible mediada por componentes de la placa de la base. Dicha unión resulta en la contracción de la cortina, gracias a la cual se introduce el fago en el interior de la envoltura bacteriana. Finalmente, una vez que el fago ha logrado atravesar la envoltura bacteriana, se produce la inyección del ácido nucleico en la célula. A partir de esta etapa, se dan dos estrategias de reproducción según el tipo de fago [7] [8].

Normalmente, el ciclo de multiplicación del fago dentro de la célula bacteriana se produce por ciclo lítico (Fago vegetativo o virulento), aunque en ocasiones se produce por ciclo lisogénico (Fago moderado o profago) [9]. Muy pocos fagos son capaces de llevar a cabo ambos ciclos [10].

#### 4. COMPARATIVA CON LOS ANTIBIÓTICOS

Se define como resistencia a los antibióticos a la capacidad de algunas poblaciones de microorganismos de sobrevivir y multiplicarse en presencia de un antibiótico al que originalmente eran sensibles (Fig. 2) [11].



Fig. 2. Cómo se origina la resistencia a los antibióticos

Tanto la incipiente resistencia de las bacterias a los antibióticos como el hecho de que los antibióticos tradicionales tienen un rango de efecto más amplio, pudiendo llegar a afectar a bacterias de la microbiota que facilitan la digestión, han llevado a la comunidad científica a reconsiderar la efectividad de la terapia con antibióticos [12].

Aunque técnicamente no son organismos vivos, los fagos son entidades dinámicas, y el ciclo lítico es un pilar fundamental en la terapia con fagos. En cambio, los antibióti-

cos son productos químicos capaces de producir una rotura selectiva de ciertos procesos fisiológicos de bacterias, como pueden ser la síntesis de proteínas o de la pared celular. Asimismo, los mecanismos de acción de ambos son muy distintos. Las principales diferencias y parecidos entre estos dos tipos de terapia se pueden observar en la tabla 1 [13].

TABLA 1  
VENTAJAS, DESVENTAJAS Y PARECIDOS ENTRE LA TERAPIA CON FAGOS Y LA TERAPIA CON ANTIBIÓTICOS

Ventajas	Parecidos	Desventajas
<b>Especificidad:</b> no afecta a la microbiota	Administración requiere ambiente con pH neutro	<b>Especificidad:</b> la bacteria infectiva debe ser identificada de antemano (pequeño espectro de acción)
<b>Limitación:</b> una vez que la bacteria muere, cesa su función	Éxito terapéutico depende de variables como el inicio del tratamiento	Inducción de neutralización de fagos, producción de anticuerpos (relevancia clínica por determinar)
Disponible para pacientes con alergias a antibióticos	La actividad está influida por el sistema inmune del paciente	Conjunto de evidencias significativamente menor y ensayos clínicos correctamente diseñados apoyando su efectividad
<b>Seguridad:</b> no afecta a células de mamíferos	Versatilidad en rutas de administración	Falta de un marco regulatorio específico, y cuestiones legales relativas a la propiedad intelectual
Reproducción exponencial permite pequeñas dosis	Aparición de resistencia bacteriana al agente terapéutico	Posible liberación de endotoxinas por ciertas bacterias una vez son lisadas [14]
<b>Evolución:</b> si aparece resistencia, los fagos pueden mutar al igual que la bacteria		Pueden transferir toxinas y otros genes causantes de enfermedades entre las bacterias [15]
Actividad antibiofilm		
Simple y barato para producir ubicuidad		

Modificada de [13]

#### 5. TIPOS DE TERAPIAS CON FAGOS

##### 5.1. Terapia de fagos convencional

Se define como el uso exclusivo de fagos como agentes terapéuticos administrados a un paciente que padece de alguna infección bacteriana. En este caso se diferencian los términos terapia con monofagos y polifagos en función de si se usa un solo fago o un cóctel de fagos respectivamente [16].

La terapia con monofagos se ha empleado de forma general en ensayos con modelos animales y en ensayos con patógenos MDR (patógenos resistentes a múltiples fárma-

cos) donde se conoce de forma precisa el patógeno y el fago que se va a usar. Este enfoque tiene la ventaja de simplificar el tratamiento, ya que solo se necesita un único esfuerzo de preparación y purificación de fagos. Sin embargo, la terapia con monofagos se ve fácilmente obstaculizada por:

- Aparición de resistencia bacteriana a los fagos. Aunque el fago, a diferencia de los antibióticos, evoluciona para superar la capacidad de resistencia bacteriana, no es un proceso tan eficiente como para justificar el uso clínico de terapia con monofagos [17].
- Es necesario establecer rápidamente la etiología de la bacteria causante de la infección, pues se requiere una correspondencia precisa entre el fago y el agente etiológico [18].

Para solventar estos dos problemas se acude a la terapia con polífagos. Gracias a esta estrategia se dificulta la aparición de resistencia bacteriana al tratamiento, pues se usan fagos con diferentes mecanismos de acción. Además, los cócteles de fagos se pueden diseñar para apuntar a una sola cepa bacteriana, múltiples cepas de una especie bacteriana o múltiples especies [19]. Desafortunadamente, estos cócteles requieren procesos de preparación y purificación más largos y complejos, lo que aumenta la probabilidad de provocar respuestas inmunitarias y tienen una capacidad de predicción reducida de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fagos [20].

## 5.2. Uso combinado de fagos y antibióticos

Se ha descubierto que las concentraciones subletales de antibióticos pueden aumentar la producción bacteriana de fagos líticos [21], ya que en concentraciones subletales de antibióticos las bacterias no mueren, pero inhiben la división celular, lo que permite una propagación más rápida por parte del virus. Esta sinergia entre fagos y antibióticos proporciona dos grandes ventajas con respecto al uso separado de antibióticos y fagos [22]:

- Limita la cantidad de antibióticos usados, reduciendo la aparición de resistencia.
- Proporcionaría a los antibióticos una “ayuda extra” contra los patógenos MDR.

Ya han salido a la luz diversos estudios que demuestran la eficacia de la terapia combinada de antibióticos y fagos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Demostraron la mayor eficacia del uso de un fago lítico con Linezolid para combatir infecciones por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) de las úlceras de pie diabético en modelos murinos [23]. Además, demostraron que el uso de fagos combinado con Ciproflaxina contra la endocarditis experimental causada por *P. aeruginosa* en ratas reduce la for-

mación de vegetaciones que protegen a las bacterias de antibióticos, característica distintiva de la endocarditis, facilitando su eliminación [24]. Debido a esto, no debemos pensar en la terapia de fagos como un sustituto de los antibióticos, ya que el uso combinado tiene efectos notorios contra infecciones complicadas.

## 5.3. Uso de proteínas derivadas de fagos

Los fagos codifican proteínas y enzimas que tienen la capacidad de romper la célula bacteriana durante su infección, degradando la capa de peptidoglicano y los componentes polisacáridos de la envoltura celular bacteriana [25]. Estas estructuras bacterianas y los biofilms son importantes factores de virulencia que bloquean la acción de los antibióticos, desinfectantes y el sistema inmune; por lo que el uso de despolimerasas derivadas de fagos contra estas estructuras es una opción de tratamiento viable.

Un ejemplo sería el uso de endolisinas - proteínas de origen vírico que degradan el peptidoglicano de la pared celular - que tienen un gran potencial como agentes antimicrobianos contra bacterias grampositivas. La terapia con endolisinas se está empleando para erradicar *S. aureus* de la nariz y piel, y se ha demostrado que tiene mejores resultados en comparación con el tratamiento con Mupirocina en un modelo murino [26]. Por otra parte, se está usando para tratar la disbiosis de la flora cutánea causada por el crecimiento excesivo de *S. aureus*, cuyos ensayos clínicos están en fase II [27].

## 5.4. Bioingeniería de fagos

La sencillez del genoma de los fagos permite modificarlos genéticamente para ampliar el rango de hospedadores, modificar la cápside de los fagos, integrarlos con antibiótico para que se incremente su actividad bactericida e incluso, para que detecten los genes bacterianos de resistencia y lo inactiven gracias al sistema de edición genética CRISPR/Cas9 [26].

De ese modo, se ha logrado expandir el rango de hospedadores del fago T2 de *E. coli* incorporando genes del fago IP008 por recombinación homóloga [27]. También, se ha conseguido modificar el fago T7 de *E. coli*, para que, expresando la enzima dispersina B, consiga degradar uno de los componentes clave de los biofilms que forman esta cepa bacteriana [28]. Otros investigadores han unido moléculas de Cloranfenicol a los fagos líticos para que estos administren directamente el antibiótico a las células bacterianas, eliminando los efectos secundarios del antibiótico, debido a la interacción con las células humanas y de la microbiota [29]. Por último, se están realizando ensayos con fagos que incorporen a las células genes para revertir la resistencia a los antibióticos, secuencias CRISPR/Cas9 para inactivar genes de virulencia, pequeños ARN reguladores para silenciar determinantes de la resistencia a antibióticos, e incluso genes que codifican proteínas con la capacidad de aumentar la susceptibilidad a antibióticos específicos [20].

## 6. CONCLUSIÓN

En definitiva, la necesidad imperante de una alternativa a los antibióticos nos lleva a cambiar nuestro paradigma del tratamiento químico de enfermedades infecciosas hacia uno más “biológico” con un gran potencial. Sin embargo, pese a los resultados que se van obteniendo y los primeros tratamientos que salen al mercado, aún queda mucho proceso, tanto de investigación clínica como de desarrollo industrial, para poder llegar a considerarlo como una solución al problema a gran escala.

## REFERENCIAS

- [1] Web de la OMS. <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
- [2] Web de la OMS. <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-020916/en/>
- [3] Fernando L. Gordillo Altamirano, Jeremy J. Barr, “Phage Therapy in the Postantibiotic Era” *American Society for Microbiology*, <https://cmr.asm.org/content/cm/32/2/e00066-18.full.pdf>. 2019
- [4] Jordi Reina, Nuria Reina. “Fagoterapia ¿una alternativa a la antibiototerapia?” *Revista Española de Quimioterapia*, [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/pdf/revspquimioter-31-101.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/pdf/revspquimioter-31-101.pdf), 2018
- [5] Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Łusiak-Szelachowska M, Górski A. “Phage Therapy in Poland - a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe”. *Front Microbiol*. 2020
- [6] Web del SciELO. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S23080531202000010164&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S23080531202000010164&script=sci_arttext)
- [7] Web del Microbiologybook. <https://www.microbiologybook.org/Spanish/chapter7.htm>
- [8] Web del Betelgeux. <https://www.betelgeux.es/blog/2016/04/13/bacteriofagos-pequenos-grandes-aliados-en-la-lucha-contra-los-patogenos-alimentarios/>
- [9] Web del Eured. <https://www.ecured.cu/Bacteri%C3%B3fagos>
- [10] Web de Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B3fago>
- [11] Brown Jaque MA (2018) Bacteriófagos en el cuerpo humano. Facultat de Farmàcia i Ciències de l’Alimentació Universitat de Barcelona
- [12] Web de Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Phage\\_therapy](https://en.wikipedia.org/wiki/Phage_therapy)
- [13] Fernando L. Gordillo Altamirano, Jeremy J. Barr (2019) Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical Microbiology Reviews* Volume 32 Issue 2 e00066-18
- [14] Web de Inspirabiotech. <https://inspirabiotech.com/2018/03/26/deja-el-antibiotico-yano-funciona-lo-que-necesitas-es-un-bacteriofago/>
- [15] Web de Elmedicointeractivo. <https://elmedicointeractivo.com/virus-bacteriofagos-pueden-extender-enfermedades-infecciosas-seres-humanos-20110824141029027528/>
- [16] A.M. Comeau, F. Tétart, S.N. Trojet, M.F. Prère and H.M. Krisch, “Phage-Antibiotic Synergy (PAS): beta-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth,” *PLoS One*, vol. 2, no. 1, e. 799, Aug 2007 doi: 10.1371/journal.pone.0000799.
- [17] C. Torres-Barceló and M.E. Hochberg, “Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics,” *Trends Microbiol*, vol. 24, no. 4, pp. 249-256, Apr 2016, doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
- [18] S. Chhibber, T. Kaur and K. Sandeep, “Co-therapy using lytic bacteriophage and linezolid: effective treatment in eliminating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from diabetic foot infections,” *PLoS One*, vol. 8, no. 2, e. 56022, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0056022
- [19] F. Oechslin, P. Piccardi, S. Mancini, J. Gabard, P. Moreillon, J.M. Entenza, G. Resch and Y.A. Que, “Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence,” *J Infect Dis*, vol. 215, no. 5, pp. 703-712, Mar 2017, doi: 10.1093/infdis/jiw632.
- [20] B. Maciejewska, T. Olszak and Z. Drulis-Kawa, “Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application” *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 102, no. 6, pp. 2563-2581, Mar 2018, doi: 10.1007/s00253-018-8811-1.
- [21] M. Pastagia, C. Euler, P. Chahales, J. Fuentes-Duculan, J.G. Krueger and V.A. Fischetti, “A novel chimeric lysin shows superiority to mupirocin for skin decolonization of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* strains,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol.55, no.2, pp. 738-744, Feb 2011, doi: 10.1128/AAC.00890-10.
- [22] J. Totté, J. de Wit, L. Pardo, F. Schuren, M. van Doorn and S. Pasmans, “Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial,” *Trials*, vol. 18, no. 1, e. 404, Aug 2017, doi: 10.1186/s13063-017-2118-x.
- [23] J. Reina and N. Reina, “Fagoterapia ¿una alternativa a la antibiototerapia?,” *Rev Esp Quimioter*, vol 31, no. 2, pp, 101-104, Apr 2018
- [24] F. Mahichi, A.J. Synnott, K. Yamamichi, T. Osada and Y. Tanji, “Site-specific recombination of T2 phage using IP008 long tail fiber genes provides a targeted method for expanding host range while retaining lytic activity,” *FEMS Microbiol Lett*, vol. 295, no. 2, pp. 211-217, Jun 2009, doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01588.x.
- [25] T.K. Lu and J.J. Collins, “Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 27, pp. 11197-11202, Jul 2007, doi: 10.1073/pnas.0704624104.
- [26] I. Yacoby, H. Bar and I. Benhar, “Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines,” *Antimicrob Agents Chemother* vol. 51, no. 6, pp. 2156-2163, Jun 2007, doi: 10.1128/AAC.00163-07.



**Alejandro Cuenca Martagón**, estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.



**Miguel Etayo Escanilla**, estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.



**Jorge Martínez Reviriego**, estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

# Las células Natural Killer en el aborto espontáneo recurrente

Celia Feria Delgado, Ana M<sup>a</sup> Ruiz Molina

**Resumen**— El aborto espontáneo recurrente afecta entre el 1-3% de las parejas. Los mecanismos involucrados en este proceso actualmente no se conocen bien, sin embargo, en los últimos años se han estado estudiando las células NK presentes en la sangre periférica y en el útero, con la intención de saber si tienen alguna relación con estos abortos. Entre las células NK uterinas están las uNK del endometrio y las uNK de la decidua, las cuales son las más abundantes durante el embarazo. En determinados estudios se llega a la conclusión de que, para una correcta implantación del cigoto, es necesario que haya un balance entre la activación e inhibición de las uNK, regulación en la que intervienen citoquinas, algunos receptores de células NK y hormonas. Esta regulación parece no ser correcta en mujeres con abortos recurrentes. En este artículo se recogen las posibles causas del aborto recurrente y cómo abordarlas.

**Palabras Claves**— Aborto recurrente, Células Natural Killer, Citoquinas, Sistema Inmune, uNK.



## 1. INTRODUCCIÓN

La pérdida recurrente del embarazo o el aborto espontáneo recurrente (RM) es una complicación del embarazo que afecta aproximadamente al 1-3% de las parejas. La definición de RM está en debate, en función del número de pérdidas y si estos son consecutivos o no. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM), entiende el RM como dos o más pérdidas de embarazo, no necesariamente consecutivos y en las primeras 20 semanas de gestación, mientras que the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) considera tres o más pérdidas y no necesariamente intrauterina. Además los RM se pueden dividir entre aquellos que se dan en mujeres con aborto recurrente idiopático o aquellos que se dan en mujeres con anomalías del cariotipo, disfunción endocrina, trastornos trombofílicos o pruebas anatómicas anómalas (Guerrero et al., 2020).

Cada vez está más clara la relación entre el sistema inmunitario y los abortos espontáneos recurrentes, cuando se produce un embarazo, el sistema inmunitario materno tiene que hacer un balance entre la aceptación de un feto semi-alogénico y la defensa contra patógenos. Se han relacionado alteraciones en el sistema inmunológico con la pérdida de esa aceptación al feto.

La implantación del embrión está influenciada por la respuesta inmune de la madre, en la que juegan un papel factores endometriales y hormonales, citoquinas e inmunoglobulinas, por lo que la interacción entre estos factores es crucial para la implantación del embrión y su posterior concepción (Seshadri & Sunkara, 2014).

Las células NK tienen un papel muy importante en el embarazo, durante la implantación y la gestación temprana, estas células son las más abundantes en el lugar de implantación, que regula la diferenciación y decidualización del endometrio. Por otra parte estas células colaboran con las células trofoblásticas del feto para garantizar el suministro sanguíneo, se observó una mayor cantidad de células NK en la sangre periférica y el útero

de mujeres con RM (El-badawy et al., 2020).

Las células NK se definen como linfocitos CD3-CD56+, dependiendo de la intensidad de CD56+, se dividen en CD56bright (alta expresión) y CD56dim (baja intensidad) (Guerrero et al., 2020) y difieren, además, en citotoxicidad, secreción de citoquinas y la expresión receptor/gen (Seshadri & Sunkara, 2014). La mayoría de NK periféricas son CD56dim. Las células NK CD56dim se caracterizan por su citotoxicidad, y la alta expresión de CD16, un receptor involucrado en la citotoxicidad dependiente de anticuerpo. En cuanto a las células NK CD56bright, estas se caracterizan por una alta proliferación y producción de citoquinas reguladoras, entrando en este grupo las NK uterinas (uNK). La variación en la expresión de CD56, CD16 y la presencia de los distintos receptores modela la capacidad inmunoreguladora o citolítica de estas células (Guerrero et al., 2020; Seshadri & Sunkara, 2014).

## 2. LAS CÉLULAS NK EN EL ORGANISMO

### 2.1 NK en el sistema inmune

Las células NK son linfocitos no-T ni B que pueden producir gamma-interferón y mediar la citotoxicidad celular (Freud et al., 2018). Son grandes linfocitos granulares con la capacidad de reconocer y matar células extrañas, infectadas y malignas, además de modular otros aspectos del sistema inmune a través de su rápida producción de citoquinas y quimioquinas, sin la necesidad de inmunización previa, es decir, su actividad no está restringida por la presencia de histocompatibilidad de clase I o II.

Las células NK constituyen entre el 5-10% de los linfocitos circulantes en un adulto sano, subiendo el porcentaje al 70-90% en el útero (Adib et al., 2018), siendo uno de los tres tipos de linfocitos principales, junto a los linfocitos B y linfocitos T (Freud et al., 2018). Dentro de

este porcentaje, el 90% de células NK son CD56dim, mientras que el 10% restante son CD56bright (Guerrero et al., 2020). Sin embargo, también se las puede localizar como células centinelas debajo de la piel, mucosas, médula ósea y abundantemente en el bazo.

Las células NK proceden de la diferenciación de precursores presentes en médula ósea, timo e hígado y que son comunes a los linfocitos T. Durante este proceso de diferenciación, las células NK deben de adquirir muy rápidamente competencias para reconocer las moléculas de histocompatibilidad autólogas, seleccionándolas adecuadamente mediante la expresión de una serie de receptores característicos denominados receptores inhibidores (Monserrat et al., 2017).

## 2.2 NK en el embarazo

Las principales funciones de las uNK son producir citoquinas, factores de crecimiento, factores angiogénicos y otros factores (Faas & Vos, 2017). Las NK uterinas (uNK) son CD56<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>, diferenciándose de aquellas sanguíneas del mismo tipo por la granulación, ya que estas están altamente granuladas y las sanguíneas no lo son. Las uNK ya se encuentran en el endometrio durante el ciclo menstrual, aumentando su cantidad a medida que este avanza. En el embarazo se incrementan durante las fases más tempranas y son las predominantes durante el primer trimestre de decidua (Faas & Vos, 2017).

Entre las distintas uNK encontramos las células uNK del endometrio, las cuales se dividen durante la fase secretora sugiriendo que están implicadas en la implantación del embrión. Por otro lado están las células uNK de la decidua, involucradas en la tolerancia materna del feto, vascularización de la decidua y producción de IL-8, IFN- $\gamma$  y IP-10, que interacciona con sus receptores en las células trofoblásticas y favoreciendo la entrada a las arterias espirales de la madre. Estas últimas son las más abundantes durante el embarazo 70% (Faas & Vos, 2017; Guerrero et al., 2020).

### 2.2.1 Regulación de las NK por las interleuquinas

IL-15 y IL-18 están presentes en la interfaz materna-fetal, donde realizan una importante función, ya que son capaces de regular la producción de citoquinas por parte de las células NK. Las células estromales producen como respuesta a su activación por medio de receptores de progesterona, correlacionando el número de células NK uterinas con los niveles de IL-15. Se observó que la presencia de IL-15 era un estímulo necesario para la producción de citoquinas de tipo 2, y por tanto de para el mantenimiento del embarazo.

También se observaron niveles altos de IL-12, IL-15 y IL-18 en el endometrio, y de IL-12 y IL-18 en mujeres que presentaban abortos recurrente, sugiriendo que la alteración del ambiente de las células NK, puede llevar a una disfunción de las mismas (Guerrero et al., 2020).

### 2.2.1 Regulación de las NK por receptores

La función de las células uNK parece estar regulada por la expresión de los receptores de las células NK, como NKG2A, LILRB1 y los receptores de la familia KIR. Estos receptores se unen a HLA de clase I, HLA-C, E y G, ex-

presadas por el trofoblasto, generando comunicación entre ambos. Así, por ejemplo, la producción del factor de crecimiento por las células uNK parece depender del contacto directo entre las células uNK y el trofoblasto. Por otro lado, los receptores similares a inmunoglobulina son importantes para regular la activación e inhibición de las células NK, ya que se ha demostrado que la unión de KIR2D con HLA-C modula las respuestas de uNK, pudiendo alterar la migración del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales (Faas & Vos, 2017).

## 2.3 NK y el AR.

Se cree que para la correcta implantación del cigoto en el útero debe haber un balance entre la activación e inhibición de las uNK. En este proceso están involucradas citoquinas, algunos receptores de células NK y hormonas (Guerrero et al., 2020).

Varios estudios demuestran la relación entre las distintas citoquinas y receptores de los que se hablan en apartados anteriores y el AR.

En primer lugar, se encontró una diferencia significativa entre CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> y CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> entre grupos con AR y fértiles, es decir, hay mayores niveles de estas NK en mujeres con abortos recurrentes que en las fértiles (ver Tabla 1) (Adib et al., 2018). En cambio, no había diferencias remarcables entre las concentraciones de IL-2 e IL-12 (ver Figura 1) (Adib et al., 2018).

Tabla 1. Comparación de los niveles de citoquinas en grupos AR y fértiles (Adib et al., 2018)

Cytokines <sup>b</sup>	Recurrentmisc arriage (n = 40)	Fertile (n = 40)	<i>p</i> <sup>a</sup>
IL-2	11.63 ± 17.28	10.16 ± 15.23	0.930
IL-12	0.60 ± 0.97	0.48 ± 0.65	0.788

<sup>a</sup> The data were assessed using *t*-tests and Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup> The values are mean ± S.D.

<sup>c</sup> IL = Interleukin.

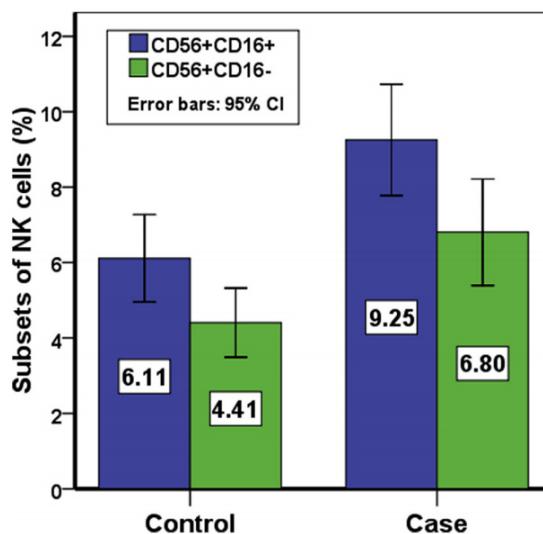


Figura 2. Comparación de niveles de NK en sangre periférica en grupo AR y fértil (Adib et al., 2018)

A pesar de esto, es interesante destacar que hay estudios que demuestran que mujeres con AR no tienen mayor concentración de NK, pero que sí hay subgrupos en los que la terapia inmunosupresora podría ayudar a la concepción (Adib et al., 2018).

En otro estudio también se observó una regulación anormal de la activación e inhibición de los KIR en mujeres con AR (El-badawy et al., 2020).

Finalmente, en este mismo estudio, se llegó a la conclusión de que el sistema inmune de las pacientes era incapaz de realizar una regulación normal entre las células citotóxicas y las inhibitorias y que esta respuesta tan hostil podía perdurar en el tiempo, incluso después del embarazo, resultando en el aborto espontáneo recurrente (El-badawy et al., 2020).

### 3. TRATAMIENTO

A lo largo de los años se han propuesto distintos tratamientos para el AR como ácido acetilsalicílico, heparina de bajo peso molecular, hormonas como la progesterona, corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o inmunoterapia leucocitaria, aunque estos no tienen grandes evidencias debido al uso de poblaciones de estudio pequeñas (Mekinian et al., 2016).

En el caso de los corticoides se ha observado que pueden modular la respuesta de NK (Morgan & Davis, 2017) y estudios in vitro han demostrado que la prednisona suprime la actividad citolítica de las NK (Thum et al., 2008). Además, otros estudios han demostrado que el uso de prednisona y heparina reduce el riesgo de aborto, ya que se cree que puede deberse a un efecto supresor de los esteroides sobre la citotoxicidad de las células NK CD16+ (Gomaa et al., 2014).

En cuanto a la progesterona, se ha observado en ratones que la neutralización del factor bloqueador inducible de la progesterona (PIBF) provoca un aborto en la mayoría de casos, estando esto asociado con un aumento de la actividad citotóxica de las células NK. Esto indica que el PIBF tiene un papel protector, por lo que sería interesante seguir los niveles de PIBF en mujeres con AR tratadas con progesterona (Szekeres-Bartho & Schindler, 2019).

Estudios recientes han demostrado que el uso de células madre mesenquimáticas (MSC) tienen capacidad inmunomoduladora contra las NK, sugiriendo que estas células pueden contribuir a la inducción de un ambiente tolerogénico durante las fases tempranas de embarazo (Shokri et al., 2019). Finalmente, otro estudio en ratones podría demostrar que las MSC producen un decremento de interferón y un aumento de la secreción de IL-4 e IL-10 por parte de uNKs, reafirmando la capacidad de estas células de mejorar la tolerogenicidad en la interfase maternofetal, aunque aún deberían realizarse más ensayos clínicos (Rezaei Kahmini et al., 2020).

### 4. CONCLUSIONES

Se observa que, aunque queda claro que el sistema inmune juega un papel crucial en la implantación del em-

brión y el éxito del embarazo, el papel de las NK en el aborto recurrente aún no está del todo manifiesto. Es por esto que aún quedan por realizar muchos estudios y con muestras más significativas. A pesar de esto, varios tratamientos parecen mejorar la supervivencia del embrión en el útero, tales como la administración de hormonas o el uso de MSCs.

### 5. BIBLIOGRAFÍA

- Adib, H., Basirat, Z., Mostafazadeh, A., Faramarzi, M., Bijani, A., Reza, H., & Soleimani, S. (2018). ScienceDirect Evaluation of peripheral blood NK cell subsets and cytokines in unexplained recurrent miscarriage. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(12), 1065-1070. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.05.005>
- El-badawy, O., Helmy, A. S., Abbas, A. M., Zahran, A. M., Afifi, N. A., & Abdel-rahim, M. H. (2020). Concordance between peripheral and decidual NK cell subsets and killer immunoglobulin-like receptors in women with recurrent spontaneous miscarriages. *Journal of Reproductive Immunology*, 140(April), 103130. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103130>
- Faas, M. M., & Vos, P. De. (2017). Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*, 56, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001>
- Freud, A. G., Mundy-bosse, B. L., Yu, J., Caligiuri, M. A., James, T., & Hospital, C. (2018). *The broad spectrum of human natural killer cell diversity*. 47(5), 820-833. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.008>
- Gomaa, M. F., Elkholy, A. G., El-Said, M. M., & Abdel-Salam, N. E. (2014). Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(4), 757-762. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3262-0>
- Guerrero, B., Hassouneh, F., Delgado, E., Casado, J. G., & Tarazona, R. (2020). Natural killer cells in recurrent miscarriage: An overview. *Journal of Reproductive Immunology*, 142(September), 103209. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103209>
- Mekinian, A., Cohen, J., Alijotas-Reig, J., Carbillon, L., Nicaise-Roland, P., Kayem, G., Darai, E., Fain, O., & Bornes, M. (2016). *Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation?* [http://refhub.elsevier.com/S0165-0378\(20\)30130-3/sbref0320](http://refhub.elsevier.com/S0165-0378(20)30130-3/sbref0320)
- Morgan, D., & Davis, D. (2017). *Distinct Effects of Dexamethasone on Human Natural Killer Cell Responses Dependent on Cytokines*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00266>
- Rezaei Kahmini, F., Shahgaldi, S., & MOhammad Moazzeni, S. (2020). *Mesenchymal stem cells alter the frequency and cytokine profile of natural killer cells in abortion-prone mice*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.29620>
- Seshadri, S., & Sunkara, S. K. (2014). *Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis*. 20(3), 429-438. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>
- Shokri, M.-R., Bozorgmehr, M., Ghanavatejad, A., Falak, R., Aleahmad, M., Kazemnejad, S., Shokri, F., & Zarnani, A.-H.

(2019). Human menstrual blood-derived stromal/stem cells modulate functional features of natural killer cells. *Scientific Reports*, 9(1), 10007. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46316-3>

Szekeres-Bartho, J., & Schindler, A. E. (2019). Progestogens and immunology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 60, 17-23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.001>

Thum, M.-Y., Bhaskaran, S., Abdalla, H. I., Ford, B., Sumar, N., & Bansal, A. (2008). *Prednisolone Suppresses NK Cell Cytotoxicity In Vitro in Women With a History of Infertility and Elevated NK Cell Cytotoxicity*. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1741-6248.2007.00095.x>



**Celia Feria Delgado.**

Estudiante de cuarto de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.



**Ana Mª Ruiz Molina.**

Estudiante en el cuarto curso del Grado de Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide.

# Tipaje HLA o cuando un hermano viene al mundo para salvar a otro

Álvaro García Justo

**Resumen**—El tipaje HLA es una técnica de análisis íntimamente relacionada con los trasplantes. Para poder favorecer el proceso de encontrar donantes compatibles se está utilizando el tipaje HLA de manera conjunta con técnicas de reproducción asistida. De esta forma, podemos crear lo que se denomina como “bebé medicamento”, un procedimiento esperanzador para la vida de muchas personas.

**Palabras Claves**—Trasplante, Histocompatibilidad, Respuesta inmune, Reproducción asistida, HLA.

## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el trasplante de médula ósea y el de células progenitoras hematopoyéticas son las únicas alternativas para el tratamiento de la anemia de Fanconi y de muchas otras enfermedades hematológicas e inmunológicas. Sin embargo, sólo el 30% de quienes necesitan un trasplante de médula tiene un familiar compatible [1], mientras que la probabilidad de encontrar dos individuos no relacionados que sean compatibles es de 1/40.000 [2].

El estudio de nuevos métodos para encontrar donantes compatibles adquiere una gran importancia ya que, por ejemplo, en Andalucía en el año 2017 fallecieron 323 personas a causa de este tipo de enfermedades [3].

En este artículo se expone un procedimiento utilizado a partir de técnicas de reproducción asistida para poder “encontrar” un donante compatible.

## 2. GENES HLA

### 2.1. ¿Qué son los genes HLA?

Los genes HLA (antígenos leucocitarios humanos) son un conjunto de genes que se encuentran dentro de una de las regiones más variables del genoma humano, el complejo mayor de histocompatibilidad (HMC), concretamente en el cromosoma 6. Estos genes codifican las proteínas HLA, las cuales desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune.

El HMC se divide en tres regiones conocidas como clase I, II y III, encontrándose los genes HLA dentro de las regiones de clase I y II. [2],[4].

### 2.2. ¿Cómo funcionan las proteínas HLA?

Las proteínas HLA, unas proteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, actúan como moléculas presentadoras de antígenos presentando a las células T tanto péptidos propios como no propios, siendo este un paso fundamental en la iniciación de las respuestas inmunes. De esta forma, el organismo puede identificar patógenos y elementos extraños y con ello generar diferentes mecanismos e interacciones célula-célula para su eliminación [2],[4],[5],[6].

Debido a su función, las proteínas HLA pueden ser el

factor determinante para que un trasplante funcione o no.

De esta forma, si un paciente recibe un órgano o tejido no compatible (debido a que posee diferentes HLA en la superficie de sus células), su sistema inmune rechazará el tejido trasplantado debido a que su organismo lo reconocerá como un elemento extraño [6], [7].

### 2.3. Diversidad alélica de HLA

Cada uno de los genes del HLA posee un elevado polimorfismo genético en las diferentes poblaciones mundiales. Este polimorfismo es causado por la gran cantidad de alelos existentes para cada gen HLA cuya combinación provoca el alto grado de variabilidad descrito. Por ejemplo, del gen HLA-B se conocen más de 800 alelos [2],[6],[7].

En este contexto, un haplotipo sería el conjunto de polimorfismos (variaciones del ADN) que encontramos a lo largo del cromosoma y que tienden a ser heredados juntos porque están muy próximos. Esto ocurre así ya que al estar tan cerca no suele haber cruzamientos o recombinaciones entre estos marcadores [8].

Debido a la amplia diversidad alélica de los HLA, cuando buscamos un donante, la probabilidad de encontrar dos individuos no relacionados con antígenos HLA idénticos es muy baja (1/40.000). Por esta razón para realizar trasplantes se recurre como primera opción a los hermanos del paciente y si no procede, al resto de la familia [2].

En el caso de no encontrar un donante compatible en la familia es posible utilizar células sanguíneas obtenidas del cordón umbilical o bien de la placenta de la madre tras el nacimiento de un hermano [2].

## 3. TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y DE MÉDULA ÓSEA

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o trasplante de médula ósea es un tratamiento que se realiza ante enfermedades oncológicas, hematológicas, congénitas e inmunodeficiencias, especialmente para aquellos pacientes que no tienen otra posibilidad de tratamiento. Estos tratamientos tienen como objetivo aportar un nuevo sistema hematopoyético para corregir una pato-

logía o evitar la quimioterapia o radioterapia en los pacientes oncológicos [9].

Algunas de las enfermedades para las que se utilizan son la anemia de Fanconi y la beta talasemia [2].

#### 4. TIPAJE DE LAS HLA

El tipaje de las HLA se trata de un proceso por el cual se identifican genes y antígenos HLA con la finalidad de determinar la compatibilidad en un trasplante de órganos o tejidos. Además, también puede utilizarse para determinar ciertos trastornos autoinmunitarios o para confirmar el parentesco entre padres e hijos. Sin embargo, este proceso destaca principalmente por ser utilizado para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y el trasplante de médula ósea [7],[10].

##### 4.1. Métodos de análisis

El tipaje de HLA se puede desarrollar a partir de métodos serológicos o de biología molecular [6], [5].

El método serológico se realiza para identificar los tipos de molécula HLA presentes en las membranas celulares de los linfocitos, destacando el test de microlinfocitotoxicidad, el cual se lleva a cabo enfrentando los linfocitos de interés con un conjunto de anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las moléculas HLA posibles. Como consecuencia de unir los anticuerpos específicos con las moléculas HLA de un individuo determinado se producirá la lisis celular y la asignación de la tipificación se basa en la especificidad de los anticuerpos que producen reacciones positivas [6], [11].

Debido al alto grado de polimorfismo en las HLA, en muchas ocasiones es preferible optar por el método de biología molecular. Este método requiere la extracción del ADN, a partir de muestras de sangre, de células de la mucosa bucal o del cordón umbilical. Posteriormente se amplifican los segmentos de ADN mediante PCR, siendo los procesos más utilizados la PCR-SSP y la PCR-SSOP [6], [11].

La PCR-SSP consiste en diversas reacciones de PCR para cada locus, utilizándose en cada una de ellas un conjunto de primers o cebadores, en número variable, cuyas secuencias discriminan las distintas variables que podemos encontrar en el locus, de forma que únicamente se produce la amplificación cuando el ADN contiene el alelo que corresponde al grupo de primers de la reacción particular. La PCR-SSOP consiste en la amplificación del ADN de una región dada, su unión a un soporte sólido, una posterior desnaturalización y la adición de sondas marcadas con biotina. Los resultados obtenidos serán característicos de cada alelo, de forma que podremos distinguirlos mediante quimioluminiscencia [6].

También se puede determinar la herencia de los HLA de forma indirecta mediante el análisis de marcadores polimórficos tipo microsatélite, los cuales se encuentran próximos a la región HLA, generalmente en zonas no codificantes del ADN. Para realizar este análisis, se tratará de amplificar por PCR utilizando cebadores complementarios a las regiones flanqueantes [2].

#### 5. USO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Los genes del HLA siguen un patrón de herencia mendeliana; además, los genes de un haplotipo HLA se transmiten en bloque, siendo muy raros los sobre-cruzamientos [2].

Como consecuencia, existe un 25% de probabilidad de que dos hermanos compartan los dos haplotipos y por tanto sean compatibles, un 50% de compartir un haplotipo y un 25% de no compartir ningún haplotipo. Por tanto, un 75% de embriones no serán histocompatibles, frente a un 25% que sí lo será [2].

Utilizando técnicas de reproducción asistida se pueden seleccionar aquellos embriones que presenten histocompatibilidad con el hijo afectado. De esta forma, se puede utilizar la sangre del cordón umbilical del hijo histocompatible como fuente de células precursoras sanguíneas para tratar al hijo enfermo, o bien se podrá realizar un trasplante de médula. Al recién nacido se le denomina "hermano salvador" o "bebé medicamento" [2].

Sin embargo, la probabilidad de encontrar un embrión sano y compatible es de un 19%, llegando a ser la tasa de éxito final (incluyendo el parto) de un 5-10% con un tiempo mínimo de espera de dos años [2].

##### 5.1. Concepto de "hermano salvador"

Para generar un hermano salvador se aplicarán conjuntamente un tipaje HLA para determinar la histocompatibilidad y un diagnóstico genético preimplantacional para seleccionar embriones libres de la enfermedad en cuestión. De esta forma se evita el nacimiento de otro hijo afectado y además el recién nacido puede ayudar a curar a su hermano afectado [2].

Cabe destacar que, para este procedimiento, el análisis a realizar suele ser un análisis indirecto a través de marcadores polimórficos tipo microsatélite [2].

##### 5.2. Ética

Al desarrollar este procedimiento, se desechan una gran cantidad de embriones sanos al no ser histocompatibles con el hijo afectado. Además, se vulnera el principio de autonomía de estos niños dado que no pueden controlar sus decisiones médicas. Por otro lado, en el caso de que no se pueda realizar un trasplante de cordón umbilical y se deba realizar un trasplante de médula del recién nacido se vulneraría el principio de no maleficencia al ejercer daño sobre el bebé sin ser para su propio beneficio.

A pesar de esto, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida autoriza el 68% de los casos [2].

##### 5.3. Casos reales

En el año 2008 nació en Sevilla el primer "bebé medicamento" de España, concebido para curar a su hermano que padecía anemia congénita severa. Se utilizaron células madre de su cordón umbilical para tratar a su hermano mayor, obteniéndose unas probabilidades de entre el 70 y el 90% de que creciera sin la enfermedad con la que nació [12].

## 6. CONCLUSIONES

A pesar de que se trata de un procedimiento con un porcentaje de éxito muy bajo, el diagnóstico genético preimplantacional unido al tipaje HLA puede ser determinante para mejorar la calidad de vida de muchas personas, por lo que sería factible su realización siempre que se dispusiese de los medios necesarios.

Si bien existe un claro dilema ético a la hora de buscar un "hermano salvador", este no se trata de un proceso que se pueda realizar en España sin previa autorización de un comité de expertos, que evalúa cada caso y determina si es ético y necesario la realización de este procedimiento.

Optimizar estas técnicas conllevará un menor tiempo de espera para aquellas personas que necesitan un donante además de un mayor porcentaje de éxito, lo que hará de este procedimiento una técnica muy a tener en cuenta de cara al futuro.

medicamento-espanol-concebido-para-salvar-hermano-enfermo-200810150300-91598580659\_noticia.html.



**Álvaro García Justo** es alumno de 3º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

## Referencias

- [1] "Fundación Leucemia y Linfoma". [Online]. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/pacientes/transplante-de-medula-osea/>.
- [2] V. García-Láez Moreno, "Diagnóstico genético preimplantacional", *Genética Reproductiva, Genotipia*, 2021.
- [3] A. Díaz, "Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos: defunciones 2017". Statista [Online]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/809637/muertes-por-enfermedades-de-la-sangre-y-organos-hematopoyeticos-en-andalucia/>.
- [4] N. P. Mayor *et al.*, "HLA typing for the next generation", *PLoS One*, vol. 10, no. 5, pp. 1-12, May 2015.
- [5] H. A. Erlich, G. Opelz, J. Hansen, "HLA DNA Typing and Transplantation", *Immunity*, vol. 14, pp. 347-356, Apr. 2001.
- [6] E. Ocaña Pérez, "Moléculas de histocompatibilidad y enfermedades asociadas", *SEQC, Ed Cont Lab Clín*, vol. 22, pp. 62 - 71, 2015.
- [7] B. M. Mahdil, "A glow of HLA typing in organ transplantation", *Clinical and Translational Science*, vol. 2, no. 6, pp. 1-5, Feb. 2013.
- [8] "Haplotipo". NHGRI [Online]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haplotipo>.
- [9] J. C. Martínez Álvarez, A. Arrazola García, "El papel del sistema HLA en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas", *Asociación mexicana de medicina transfusional*, vol. 2, Supl. 1, pp. 38-42, Ago. 2009.
- [10] "Examen de antígenos de histocompatibilidad". MedlinePlus [Online]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003550.htm>.
- [11] C. de Leo Cervantes, "Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes", *Rev. invest. clín.*, vol. 57, no. 2, pp. 142-146, Abr 2005.
- [12] MJ Carmona. "Nace el primer «bebé medicamento» español, concebido para salvar a su hermano enfermo". ABC [Online]. Oct. 2008. Disponible en: <https://www.abc.es/sociedad/abci-nace-primer-bebe->

# El olor de libros antiguos

Esperanza Macarena Navarro Barroso

**Resumen**— El olor de libros antiguos, proveniente de la sublimación de compuestos orgánicos volátiles (VOCs), es una cuestión que actualmente está siendo estudiada con el objetivo de identificar y poder conservar los olores que emanan del Patrimonio Histórico. Para ello se ha desarrollado una nueva herramienta, la nariz electrónica, capaz de discernir un alto número de compuestos orgánicos volátiles presentes en los libros antiguos con una alta sensibilidad y selectividad, de forma que se puedan conocer el material y la época de procedencia. Esto posibilita caracterizarlos de una manera sencilla y sin que las muestras sufran deterioro, por tanto, nos permite conservar el olor del Patrimonio Histórico para las generaciones futuras.

**Palabras Claves**— E-nose, Libros antiguos, Papel, Rueda de los olores, VOCs.

## 1. INTRODUCCIÓN

El papel ha sido utilizado como principal soporte para registrar logros culturales en el mundo desde hace casi dos mil años. Éste se inventa en China, en el S.II d.c., aunque pronto su tecnología de fabricación se desarrolla por todo el continente asiático.

Fue de la mano de los árabes, durante la conquista musulmana, cuando el papel llegó a la Península Ibérica, y de aquí al resto de Europa. Para su fabricación en Asia se utilizaban cortezas de monera, gampi, bambú o paja de arroz, mientras que, al llegar a la Península Ibérica, los materiales usados fueron algodón y trapo de lino, que resultaban ser más duraderos. Esto se debe a su composición, formada principalmente por celulosa, red interna de microfibras organizadas aleatoriamente en una mezcla de ceras, pectinas, proteínas y otros componentes, y cuyas fibras son muy resistentes a rotura. No fue hasta 1840 cuando, por la escasez de fibras vegetales y la abundancia de madera, se comenzó a fabricar papel de pulpa de madera, un material más común, abundante y barato, además de su fácil manejo a la hora de fabricarlo. También fue entonces cuando se comenzó a fabricar el papel a máquina, por lo que su desarrollo fue aún mayor, debido al abaratamiento de la materia prima [1].

## 2. DEGRADACIÓN DEL PAPEL

Con el paso del tiempo, la materia orgánica de la que se componen estos materiales comienza a degradarse. Los parámetros que afectan a ésta degradación pueden ser de diversos orígenes [2], [3], [4]:

- Condiciones ambientales: Temperatura, humedad, radiación ultravioleta/visible, ventilación, etc.
- Materia prima del soporte: algodón, trapo de lino o pulpa de madera.
- Técnicas de fabricación: a mano o a máquina.
- Aditivos del papel: Rellenos, pigmentos, agentes químicos, sustancias para ajustar el pH, agentes de tinción y brillo, etc.
- Presencia de actividad biológica: microorganismos.
- Presencia de partículas metálicas: adicionadas en el

proceso de fabricación.

- Desgaste por manejo.
- Contaminación por proximidad: inducido por compuestos orgánicos volátiles (VOCs) emitidos por otros libros cercanos.

Es entonces, tras la degradación, cuando estos materiales emiten una serie de VOCs (Figura 1) fácilmente identificables al olfato. Estos compuestos son los responsables del olor de los libros antiguos. La degradación de las cadenas de celulosa por oxidación da lugar a cetonas y aldehídos, entre los que destaca la presencia de Furfural, que aporta un ligero olor a almendra. En el caso de la pulpa de madera, la degradación se produce por la rotura de enlaces carbonilo y carboxilo, destacando la Lignina, cuya degradación da lugar a la Vanilina, y hace que éste tome de un color amarillento y emita un ligero olor a vainilla [1], [2], [3], [4], [5].



Fig.1. Compuestos orgánicos volátiles más comunes que emiten los libros. [6]

Gracias a la detección de estos olores, se puede reconocer el tipo de compuestos presentes en cada muestra, lo que puede llegar a identificar el tipo de papel del que está hecho y, por ende, conocer el método de fabricación, así como la época [7]. Por tanto, el papel de libros antiguos nos permite caracterizarlo debido a su olor emitido por degradación.

### 3. CÓMO DETECTAR EL OLOR

Los investigadores pretenden identificar, proteger y conservar los olores del patrimonio, entre ellos el de los libros antiguos. Se define el olor como la “emanación volátil de ciertos cuerpos que se percibe a través del sentido del olfato”. El problema radica en el sentido del olfato, ya que no todos tienen la misma capacidad olfativa.

Hasta ahora para la caracterización de los VOCs se habían utilizado métodos como los medidores de pH, que destruyen parte de la muestra, por lo que no son un método adecuado, o la microextracción en fase sólida combinada con cromatografía de gases (SPME-GC), un método que además de no poder realizarse in situ debido a su dimensión y complejidad, necesita de una preconcentración previa a la medida.

Para erradicar estos problemas, se ha desarrollado la herramienta e-nose [2], [8], [9]. Se trata de una nariz electrónica compuesta de un determinado número de sensores de óxido de metal elegidos especialmente de forma que el olor se adhiera en su revestimiento y quede adsorbido. Estos sensores son capaces de detectar los diferentes componentes de una muestra y obtener lo que se llama “huella del olor”. Posteriormente posee un transductor de señal que indica de qué tipo de VOC se trata (Figura 2).

Entre las ventajas de este método se encuentran:

- Alta selectividad, ya que es capaz de diferenciar más de 14 tipos de VOCs diferentes.
- Alta sensibilidad, ya que determina VOCs incluso a concentraciones muy bajas.
- Técnica no destructiva, ya que no necesita tener contacto con el material.
- Fácil manejo, debido a su pequeño tamaño y su bajo peso.

En cuanto a las desventajas, la adición de muchos sensores puede conllevar el aumento de ruido en la muestra, y por tanto una disminución de la selectividad y sensibilidad.

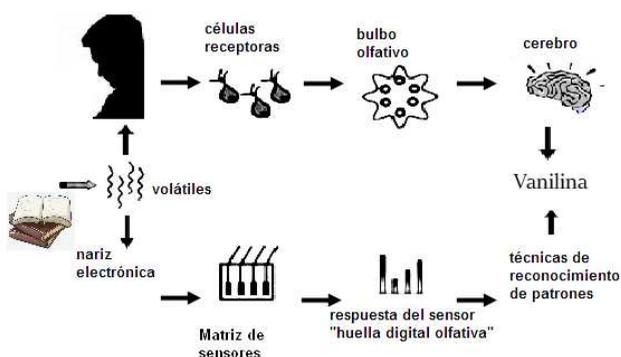


Fig.2. Comparación del sistema olfativo con la nariz electrónica.

Esto ha llevado a un grupo de científicos del Instituto para el Patrimonio Sostenible de la University College de Londres a desarrollar una herramienta capaz de determinar los diferentes olores de libros antiguos. Se trata de la rueda del olor con 8 descriptores típicos de libros y sus respectivas subcategorías [5]. De esta forma se soluciona uno de los problemas que plantean los olores, cómo conservarlos, ya que si se conoce de qué VOCs provienen, cada olor puede ser sintetizado artificialmente.

#### 3.1. Conexión olfato-cerebro

Hay numerosos estudios que relacionan de forma eficaz el sentido del olfato y las emociones [5], [10], [11] hasta tal punto que un trastorno olfativo puede conllevar a un trastorno depresivo o esquizofrénico. Esto se debe a que ambos están interconectados en una región del cerebro, por lo que se demuestra que los olores pueden modificar el estado de ánimo, así como la forma de interactuar con el entorno [11].

También se ha demostrado una íntima relación entre el olfato y la vista, en la que se observa que la influencia olfativa es capaz de modificar tareas visuales, así como visomotoras [12], [13]. Estas investigaciones han incentivado la necesidad de incluir los olores en el patrimonio histórico debido a su importancia. De hecho, en la actualidad hay museos que ya incorporan en sus exposiciones combinaciones de olores y luces que lo complementan, permitiendo vivir una experiencia completa de los sentidos. El inconveniente que se plantea en este apartado es la confusión de los sentidos, ya que un olor que no esté bien conseguido puede llegar a confundir al receptor en cuanto a lo que ve.

### 4. CONCLUSIONES

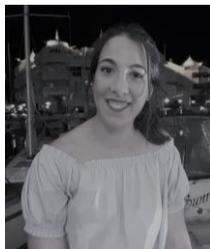
- La caracterización de los VOCs nos permite conocer qué compuestos se hallan en cada muestra, por lo que se podrá averiguar de qué material proviene y, por ende, de qué época.
- Se ha desarrollado una eficaz herramienta, la rueda del olor, que identifica los olores emitidos por libros antiguos con 8 descriptores típicos de libros y sus respectivas subcategorías, lo que permite conocer sus componentes y conservar los olores de forma eficaz.
- Las investigaciones realizadas en el campo del olor están alcanzando mayor éxito en los últimos años y esto ha permitido desarrollar otras herramientas como la nariz electrónica, un método no destructivo, sensible y selectivo, que es capaz de discernir un alto número de VOCs de una misma muestra. Esta herramienta erradica el problema de las discrepancias que puedan surgir con el sentido del olfato humano a la hora de identificar compuestos.
- La investigación con sensores de diferente origen para la nariz electrónica podría llegar a ofrecer una selectividad mayor y por tanto una mayor eficacia de la herramienta, para que se pueda aplicar al resto del Patrimonio.

- La aplicación del olor en exposiciones de museos no ha llegado aún a un desarrollo total, ya que puede confundir la percepción del receptor, por lo que éste puede ser un futuro campo de desarrollo.

## REFERENCIAS

- [1] E.M. Gaspar, J.C. Santana, J.F. Lopes and M.B. Diniz, "Volatile organic compounds in paper-an approach for identification of markers in aged books", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Vol. 397, pp. 369-380, 2010, doi: 10.1007/s00216-010-3520
- [2] M.I.S Verissimo, J.A.B.P. Oliveira, D.V. Evtuguin and M.T.S.R. Gomes, "Preserve Your Books through the Smell", *ACS Sensors*, 2019, doi: 10.1021/acssensors.9b01279
- [3] D. Chiriu, P.C. Ricci, R. Cappellini and C.M. Carbonaro, "Ancient and modern paper: Study on ageing and degradation process by means of portable NIR  $\mu$ -Raman spectroscopy", *Microchemical Journal*, Vol. 138, pp. 26-34, 2018, doi: 10.1016/j.microc.2017.12.024
- [4] P. Banoua, A. Alexopouloub, C. Chraniotic, D. Tsimogiannisc, A.V. Terlixid, S. Zervose and B.W. Singer, "The effect of oil binders on paper supports via VOC analysis", *Journal of Cultural Heritage*, Vol. 138, pp. 26-34, 2016, doi: 10.1016/j.microc.2017.12.024
- [5] C. Bembibre and M. Strlič, "Smell of heritage: A framework for the identification, analysis and archival of historic odours", *Heritage Science*, Vol. 5, pp. 1-11, 2017, doi: 10.1186/s40494-016-0114-1
- [6] Web Oceano travesía [Consulta 11/02/21]: <https://pbs.twimg.com/media/CZrsWE9WAAAbrSq?format=jpg&name=medium>
- [7] M. Strlič, J. Thomas, T. Trafela, L. Cséfalvayová, I.K. Cigić, J. Kolar and M. Cassar, "Material degradomics: On the smell of old books", *Analytical Chemistry*, Vol. 81, pp. 8617-8622, 2009, doi: 10.1021/ac9016049
- [8] W. Yang, P. Wan, M. Jia, J. Hub, Y. Guana and L. Feng, "A novel electronic nose based on porous In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> microtubes sensor array for the discrimination of VOCs", *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 64, pp. 547-553, 2015, doi: 10.1016/j.bios.2014.09.081
- [9] M. Delgado-Rodríguez, M. Ruiz-Montoya, I. Giraldez, R. López, E. Madejón and M.J. Díaz, "Use of electronic nose and GC-MS in detection and monitoring some VOC", *Atmospheric Environment*, Vol. 51, pp. 278-285, 2012, doi: 10.1016/j.atmosenv.2012.01.006
- [10] A. Gros, "Olfaction, émotions et comportements", *European Psychiatry*, Vol. 30, pp. S32, 2015, doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.094
- [11] Y. Soudrya, C. Lemognea, D. Malinvaud, S-M. Consolia and P. Bonfil, "Olfactory system and emotion: Common substrates", *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Vol. 128, pp. 18-23, 2011, doi: 10.1016/j.anorl.2010.09.007
- [12] H-S. Seo, E. Roidl, F. Müller and S. Negoias, "Odors enhance visual attention to congruent objects", *Appetite*, Vol. 54, pp. 544-549, 2010, doi: 10.1016/j.appet.2010.02.011
- [13] U. Castiello, G.M. Zucco, V. Parma, C. Ansuini and R. Tirindelli, "Cross modal interactions between olfaction and vision when grasping", *Chemical Senses*, Vol. 31, pp. 665-671, 2006, doi: 10.1093/chemse/bjl007

**Esperanza Macarena Navarro Barroso** recibió el título de Química



por la Universidad de Sevilla en 2018. Durante el curso 2017/2018 fue alumna interna del departamento de Química física y desde 2018 hasta la actualidad es alumna honoraria del mismo departamento en el que desarrolla investigaciones sobre la caracterización de superficies metálicas. Ha realizado prácticas externas en la empresa C+E Análítica desarrollando tareas de carácter agroalimentario y medioambiental. Trabaja impartiendo clases de matemáticas, física y química en un centro privado. Actualmente se encuentra cursando el Máster de Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

# Las técnicas de espectroscopía láser, *LIBS* y *LIF*, aplicadas al análisis de cerámica

Daniel Morales Martín

**Resumen**— La reciente incorporación de las técnicas de espectroscopía láser al estudio científico de la cerámica supone, entre otros aspectos, el respeto y la integridad del material original. En este trabajo se valoran las características y aplicaciones del método de acuerdo con los resultados publicados en los últimos años sobre el análisis composicional de materiales cerámicos. Se recogen las principales ventajas e inconvenientes de su aplicación en el estudio de este tipo de materiales, siendo especialmente interesantes en la caracterización arqueométrica de objetos cerámicos en capas.

**Palabras Claves**— Cerámica, LIBS, LIF.

## 1. INTRODUCCIÓN

La cerámica, definida como el producto obtenido del modelado, decorado o no, y cocción del barro, es un material con una sólida presencia en el ámbito patrimonial [1]. Esta abarca un amplio marco histórico, desde la prehistoria hasta la actualidad y constituye el resultado de diferentes manifestaciones socioculturales. Ejemplo de ello son los objetos devocionales y de culto, las obras de arte, propiamente dichas, los ajuares domésticos y personales y las piezas arquitectónicas, ya sean estructurales o decorativas. Este hecho dota a la cerámica de una gran versatilidad en cuanto a dimensiones, formas y acabados, yendo estos últimos desde la pasta cerámica desnuda, es decir basta, a los recubrimientos arcillosos o vítreos, lisos o con decoraciones bajo o sobre cubierta [1], [2].

De acuerdo a la descripción de Ana Calvo, quedan descartadas todas aquellas piezas que no han sido sometidas a uno o varios procesos de cocción, lo que no solo implica un cambio en las propiedades físico-mecánicas respecto al material de partida, sino que también supone una modificación química a nivel composicional [1]. Esta última característica brinda una especial atención al estudio técnico de la cerámica, cuyo resultado analítico refleja una evolución artesanal tanto geográfica como temporal, además de la cultura de origen y los acontecimientos locales. El análisis composicional de los objetos cerámicos se lleva a cabo mediante un conjunto de estudios arqueométricos considerados como *rutinarios* [3]. Estos métodos se basan en fenómenos físico-químicos como la microscopía óptica con luz polarizada (MOP), la microscopía electrónica de barrido (SEM), la espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), Raman o de absorción atómica (AAS), así como la fluorescencia de rayos X (XRF) o la difracción de rayos X (XRD) entre otras, que se fundamentan en el análisis de la radiación absorbida o emitida por la cerámica tras ser irradiada con una fuente de energía determinada. Todos estos exámenes aportan información diferente y complementaria

entre sí. Sin embargo, aspectos como la necesidad de toma de muestra, y en algunos casos de tamaño considerable, suponen hoy un factor limitante, así como su previa preparación, que en técnicas como XRD o XRF pueden suponer su destrucción. Si bien actualmente ciertos equipos cuentan con instrumentos portátiles que permiten hacer el análisis *in situ* y sin muestreo. No obstante, se obtienen unos resultados superficiales cuya resolución va a depender de la distancia y de las características físicas de la superficie de la pieza a estudiar [3], [4]. Sin embargo, parte de estos inconvenientes pueden salvarse con la utilización de la tecnología láser (Tabla 1) [5]. A pesar de aplicarse en el campo de la conservación-restauración desde las últimas décadas del siglo pasado, su uso como método de análisis científico aún no cuenta con el merecido reconocimiento [4].

TABLA 1

TÉNICAS ARQUEOMÉTRICAS PARA EL ESTUDIO DE CERÁMICAS

Técnica de análisis	Cualidades	Analito
Microscopio óptico con luz polarizada (MOP)	mineralógico/cualitativo	TPM*
Microscopio electrónico de barrido con detector de rayos x (SEM-EDX)	elemental/cualitativo y semicuantitativo	TPM*
Espectroscopía Ultravioleta-visible (UV-Vis)	elemental/cualitativo	TPM*/STPM***
Espectroscopía Raman	molecular/cualitativo	TM**/STPM***
Espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	molecular/cualitativo	TPM*/TM**/STPM***
Espectroscopía de absorción atómica (AAS)	elemental/cuantitativo	TPM*
Difracción de rayos X (XRD)	minerológico/cualitativo elemental/cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo	TPM*/STPM***
Fluorescencia de rayos X (XRF)		TPM*/STPM***
Fluorescencia inducida por láser (LIF)	molecular/cualitativo	STPM***
Espectroscopía de ablación inducida por láser (LIBS)	elemental/cualitativo y semicuantitativo	STPM***

\*TPM: Toma y preparación de muestra. \*\*TM: Toma de muestra (sin preparación). \*\*\*STPM: Sin toma ni preparación de muestra.

Este artículo se presenta con el objetivo de valorar las ventajas e inconvenientes de la espectroscopia láser desde el punto de vista de su aplicación en el estudio tecnológico de la cerámica.

## 2. TÉCNICAS LÁSER APLICADAS AL ESTUDIO COMPOSICIONAL DE MATERIALES CERÁMICOS

De acuerdo con el respeto a la integridad física de los bienes culturales, se ha de abogar por el uso de técnicas no destructivas o no invasivas como la espectroscopia láser. Esta permite realizar un análisis cualitativo, elemental y molecular en profundidad, estratigráfico o superficial [5], [6]. Esta apuesta minimiza la cantidad y toma de muestras, economiza el tiempo, además de posibilitar el trabajo *in situ*, de forma telemática e incluso bajo el agua, un interesante medio que alberga un sinfín de objetos procedentes de naufragios y poblaciones sumergidas, de las que el mar Mediterráneo es un gran ejemplo [7], [8]. Además de estas técnicas existen otras no invasivas que utilizan la tecnología láser y que tienen una interesante aplicación práctica en el estudio de la cerámica. Algunos ejemplos son la tomografía de coherencia óptica (TCO) que, basada en la interferometría de baja coherencia, permite obtener imágenes bidimensionales y tridimensionales de alta resolución de materiales multicapa, lo que proporciona información sobre sus espesores y su naturaleza química [9]. Igualmente, la microscopía óptica no lineal (MONL) se emplea para el estudio químico y estructural de compuestos laminados fundamentándose en la excitación con láser de femtosegundos en sus tres modalidades: de excitación de fluorescencia multifotónica (MPEF), generación del segundo armónico (SHG) y tercer armónico (THG) [10].

### 2.1. Espectroscopia de ablación inducida por láser (LIBS)

La técnica de espectroscopia de ablación inducida por láser (LIBS) se fundamenta en la espectrometría de emisión atómica, donde se analiza el plasma resultante de la ablación de una parte del material a estudiar tras hacer incidir sobre el mismo un haz de energía láser.

Ya en la última década del siglo XX este método fue aplicado con fines analíticos en el campo de la conservación de materiales cerámicos. Uno de sus principales usos en el citado ámbito es el estudio químico de los diferentes elementos que constituyen la pieza con el fin de conocer el proceso de manufactura [5]. La interpretación y el cotejo de los resultados con estudios precedentes permiten llevar a cabo una correlación y estimación acerca de aspectos, como el lugar de procedencia, lo que en muchos casos supone un avance para la historia material, socio-cultural y artística de la obra [4]. Un ejemplo de ello es el estudio de fragmentos de *Terra Sigillata* realizado por la Universidad de A Coruña. Mediante LIBS se pudo diferenciar entre la matriz y el recubrimiento cerámico al identificar en el segundo elemento no detectados por técnicas como SEM-EDX. Ante los resultados se abrieron nuevas hipótesis sobre su origen [11].

LIBS es considerada como una técnica no destructiva, sin embargo, ha de tenerse en cuenta que realmente es micro destructiva o mínimamente invasiva ya que genera una pequeña pérdida del material original, equivalente a nanogramos. Esta pérdida se traduce en la formación de pequeños cráteres cuyo diámetro, comprendido entre 50 y 200  $\mu\text{m}$ , varía en función de la calidad y energía del láser, entre otros aspectos [12]. Sin embargo, esta alteración es imperceptible por el ojo humano, si bien cuando se trata de recubrimientos vítreos la percepción del punto puede incrementarse debido a la opacificación del esmalte en la zona circundante al mismo. De este modo para el análisis de objetos vidriados se escogen zonas poco visibles, pero representativas, o próximas a un daño físico para así disimular la alteración del vidriado producida por el láser [6]. La figura 1 muestra los milimétricos cráteres generados por LIBS en un esmalte.

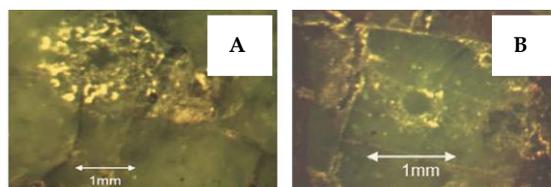


Fig. 1. Cráteres generados por LIBS en el esmalte. **A**, resultado de un láser de Teá  $\text{CO}_2$  ( $\lambda=1064$  nm,  $E=70$  mJ) a 200 pulsos. **B**, de un láser de Nd: Yag ( $\lambda=1064$  nm,  $E=50$  mJ) a 200 pulsos [12].

Este método espectroscópico es muy versátil y se puede realizar en laboratorios con equipos fijos o *in situ*, además de contar con instrumental específico que posibilita la teledetección, de gran interés en piezas arquitectónicas, o el desarrollo de variantes como el doble pulso, utilizado por Vítková et al. en arqueología subacuática con resultados más satisfactorios que los de otros métodos [7], [8]. Los equipos se basan en el análisis del plasma o pluma, cuya estabilidad y contenido en información, entre otros parámetros decisivos para el análisis, van a depender de las características del láser, de las propiedades físicas del material irradiado, y de la interacción entre ambos [3]. De este modo se pone el punto de mira en lo concerniente al método propiamente dicho, es decir, en las características del láser. En primer lugar, de los láseres actuales los más utilizados son el de Nd: Yag,  $\text{CO}_2$  y en menor medida los de excímeros. Los dos primeros operan en diferentes longitudes de onda dentro del rango de la radiación infrarroja (1064-532 nm), concretamente en el infrarrojo cercano, y el tercero en el ultravioleta (248 nm). En segundo lugar, el pulso, tiempo que incide el láser sobre la materia, tiene una duración de nano/picosegundos, una energía de pocos mJ y un periodo de repetición que se mide en Hz [12], [13]. La suma de todos estos factores, y la eficiencia de dos pulsos láser de baja frecuencia e intensidad separados por pocos  $\mu\text{s}$ , produce la ablación del material y la generación del plasma. Al alcanzar un calentamiento de 10.000 K se produce la disociación de las partículas eyectadas en iones y fotoelectrones que se desplazan a 0,5-50 km/s y chocan con la atmósfera formando una llama visualmente perceptible [3]. El procesado de la información pasa por dos fases,

obteniéndose un espectro característico al transcurrir un lapso de tiempo ( $\mu\text{s}$ ) desde la recepción de la señal. LIBS permite la identificación simultánea de los distintos elementos contenidos en el punto analizado, ya sean elementos constituyentes o traza [13], [14]. Además, en función de la sucesiva consecución de los pulsos de láser sobre un mismo punto se pueden registrar espectros de forma secuencial obteniendo así información a distintas profundidades. Esto último supone un aspecto fundamental para el estudio de cerámicas decoradas, si bien da lugar a un inconveniente ligado con la fiabilidad e interpretación de los resultados a causa de la heterogeneidad de la muestra, así como de la irregularidad y discontinuidad del espesor de las capas de recubrimiento, generándose interferencias entre ellas [6], [11], [13].

LIBS es un método principalmente cualitativo, sin embargo, se han llegado a obtener valores semicuantitativos al aplicar ecuaciones o recurrir al calibrado de patrones donde estimar la concentración de los elementos presentes en relación con la intensidad de los picos espectrales [5]. Colao et al. en base a un método matemático estimó, con un margen de error del 2-3 % la concentración de elementos presentes en fragmentos de cerámica esmaltada. Sin embargo, consiste en un análisis semicuantitativo al no poderse discernir con claridad los límites estratigráficos, contando en los resultados con la posible interferencia de elementos correspondientes a otro nivel [6].

## 2.2. Fluorescencia inducida por láser (LIF)

La fluorescencia inducida por láser (LIF) es una técnica espectroscópica basada en el análisis de la fluorescencia generada en la superficie de un material al ser irradiado con un haz láser de energía determinada.

Hasta el momento en la práctica este método ha tenido una menor aplicación en el estudio de objetos cerámicos, sin embargo, aporta una información a nivel molecular de gran interés como han demostrado ensayos realizados en 2016 en la Universidad de Venecia [15]. A diferencia de LIBS, la metodología LIF es completamente no destructiva y no invasiva, no produciendo daño alguno en el material original. De igual modo disfruta de gran versatilidad al poder realizarse los estudios tanto en laboratorio como *in situ*, incluso de forma telemática. Los láseres utilizados operan en el rango ultravioleta del espectro electromagnético, pudiendo ser de excimeros, de nitrógeno o de Nd:Yag [3]. Las bandas de emisión molecular vienen dadas por las características de la estructura molecular de la materia. Ante la excitación inducida por la energía láser, estas van a dar lugar a una serie de fenómenos como la absorción de fotones y la reemisión en forma de fluorescencia de la energía emitida por el propio cuerpo durante la fase de excitación. El resultado de la interacción entre el haz láser y el material, así como la calidad de la señal, se debe a la energía, el tiempo y la frecuencia del pulso. Para este examen se hace necesaria una baja energía que incida sobre el objeto durante un prolongado periodo de tiempo, del orden de segundos, para así registrar la fluorescencia de todos los compuestos presentes en la cerámica [3], [15].

Este método, de carácter cualitativo y gran sensibilidad, tiene una serie de inconvenientes, como la necesidad de contar con sustancias fluorescentes presentes en la muestra. Asimismo, los espectros pueden verse alterados por distintas interferencias. Tal es el caso del ensayo realizado sobre diferentes muestras de cerámica alemana donde la fluorescencia de la calcita se debía a una serie de defectos cristalinos como incrustaciones de elementos en fase de oxidación, por ejemplo el Fe (II) o el Mn (II). Del mismo modo sucedió a la inversa al desaparecer o enmascararse las bandas de emisión características de los silicatos. Como consecuencia la interpretación de los espectros supuso una ardua tarea. La falta de patrones de composición cerámica o de estudios previos que actúen a modo de biblioteca complica la deconvolución de los espectros. Sin embargo, a pesar de las dificultades en la caracterización de la matriz cerámica, LIF proporcionó un satisfactorio resultado en la identificación de esmaltes, cromóforos y pigmentos presentes en recubrimientos superficiales como constatan Ricci et al. en su trabajo [15]. La figura 2 muestra los espectros LIF correspondientes a los colores azules y blanco en una cerámica esmaltada.

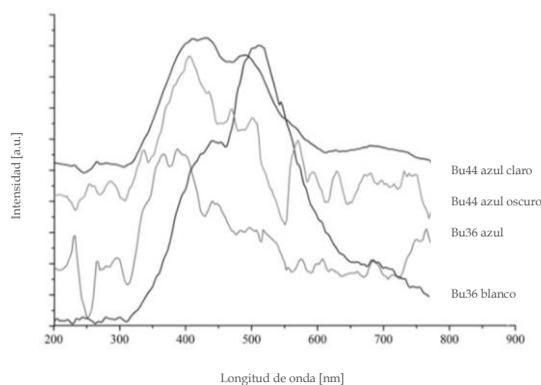


Fig. 2. Espectros LIF (Nd:Yag,  $\lambda = 266$  nm, pulso de 8 s y fluencia de  $0,9$   $\text{J}/\text{cm}^2$ ) de colores azules y blanco en cerámica esmaltada [15].

## 3. CONCLUSIONES

Las técnicas de espectroscopia láser, LIBS y LIF han demostrado en los últimos años tener una aplicación satisfactoria en el análisis composicional de materiales cerámicos, aportando información elemental y molecular, respectivamente, a partir de la cual poder estudiar la manufactura de los objetos. Estos métodos láser son especialmente apropiados para el análisis de materiales en capa como cerámicas esmaltadas, con decoraciones sobre o bajo cubierta, entre otros tipos de ornamentación.

Estas permiten reducir el número y la cantidad (masa) de muestras, llegando incluso a no ser necesarias si se combinan LIBS y LIF con otros sistemas no destructivos, por ejemplo FTIR o Raman. A diferencia de LIF, LIBS es una técnica micro destructiva cuya aplicación genera cráteres micrométricos que, dependiendo del material analizado, pueden pasar o no desapercibidos al ojo humano.

En casos excepcionales, como piezas con recubrimientos vítreos en perfecto estado de conservación y sin zonas que puedan quedar ocultas al observador, este hecho podría llegar a considerarse un factor limitante.

Ambas ofrecen una gran versatilidad de trabajo al poder realizar análisis en condiciones y medios que otros equipos no lo permiten como la teledetección o el estudio *in situ* de bienes subacuáticos.

Tanto LIBS como LIF son métodos cualitativos. Sin embargo, con el primero se han obtenido resultados semi-cuantitativos con la aplicación de patrones específicos de calibrado y ecuaciones matemáticas. Si bien, en los materiales multicapa la precisión de estos resultados se cuestiona debido a la posible interferencia de elementos presentes en los distintos niveles.

Igualmente cabe destacar la alta sensibilidad de las dos técnicas. LIBS permite detectar tanto elementos constituyentes como elementos traza, que pueden ser indetectables con sistemas convencionales. Sin embargo, para obtener una gran resolución mediante LIF la muestra ha de tener sustancias fluorescentes que puedan ser detectadas.

En definitiva, las técnicas de espectroscopía láser LIBS y LIF no son sustitutas de otras rutinarias sino complementarias.

## REFERENCIAS

- [1] A. Calvo, *Materiales, técnicas y procedimientos. De la A a la Z*, Barcelona: El serbal, 1997.
- [2] B. Carrascosa, *La conservación y restauración de objetos cerámicos arqueológicos*, Madrid: Tecnos, 2009.
- [3] M. T. Doménech, *Análisis químico y examen científico de patrimonio cultural*. Madrid: Síntesis, 2018.
- [4] V. Spizzichino and R. Fantoni, "Laser induced breakdown spectroscopy in archeometry: a review of its application and future perspectives", *Spectrochimica Acta*, n. 99, pp. 201-209, 2014.
- [5] F. Fortes, L. Cabalín, y J. Vázquez, "Aplicaciones de las técnicas láser en análisis y conservación del patrimonio" *Revista pH*, nº74, pp. 74-93, 2010.
- [6] F. Colao et al., "Laser-induced breakdown spectroscopy for semi-quantitative and quantitative analyses of artwork-application on multi-layered ceramics and copper based alloys", *Spectrochimica Acta*, n.57, pp. 1219-1234, 2002.
- [7] G. Vítková et al. "Comparative study on fast classification of brick samples by combination of principal component analysis and linear discriminant analysis using stand-off and table-top laser-induced breakdown spectroscopy", *Spectrochimica Acta*, n.101, pp. 191-199, 2014, doi: 10.1016/j.sab.2014.08.036
- [8] V. Lazic, F. Colao, R. Fantoni and V. Spizzichino, "Recognition of archeological materials underwater by laser induced breakdown spectroscopy", *Spectrochimica Acta*, n.60, pp. 1014-1024, 2005, doi:10.1016/j.sab.2005.06.014
- [9] P. Targowski, M. Kowalska, M. Sylwestrzak and M. Iwanicka, "OCT for examination of Cultural Heritage Objects" in *Optical Coherence Tomography and its non-medical applications*, M. R. Wang, IntechOpen, 2020, doi: 10.5772/intechopen.88215
- [10] M. Mari, V. Tsafas, K. Melessanaki, and F. George, "Applications of non-linear imaging microscopy techniques to cultural heritage objects". *Insight - Non-Destructive Testing and Condition Monitoring*, 60, pp. 663-669., 2018, doi: 10.1784/insi.2018.60.12.663.
- [11] J. López et al., "Compositional analysis of Hispanic Terra Sigillata by laser-induced breakdown spectroscopy", *Spectrochimica Acta n.60*, pp. 1149-1154, 2005, doi: 10.1016/j.sab.2005.05.009
- [12] S. Poli et al., "Studies of the Iranian medieval ceramics surface modified by pulsed tea CO<sub>2</sub> and Nd: YAG lasers" *Ceramics International*, 41, pp. 85-100, 2015, doi: 10.1016/j.ceramint.2014
- [13] F. Madkour et al., "Elemental analysis study of glazes and ceramic bodies from Mamluk and Ottoman periods in Egypt by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS)", *Periodico di Mineralogia*, vol. 84, pp. 107-121, 2015, doi: 10.2451/2015PM0007
- [14] I. Osticioli et al. "Spectroscopic analysis of works of art using a single LIBS and pulsed Raman setup", *Bioanal Chem*, pp. 1033-1041, 2009, doi: 10.1007/s00216-009-2653-8
- [15] G. Ricci et al., "A multi-spectroscopic study for the characterization and definition of production techniques of German ceramic sherds", *Microchemical Journal*, nº126, pp. 104-112, 2016, doi: 10.1016/j.microc.2015.12.009



**Daniel Morales Martín** es graduado en Conservación y Restauración de Bienes Culturales por la Universidad de Granada. En 2019 obtuvo la titulación de máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico por la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. Actualmente es investigador contratado en el Instituto de Historia del CSIC.

# ¡La potencia de la irradiante energía solar! Eficiencia Cuántica

Renán E., Dena P., Diecenia P., Antonio R., Patricia S. F.

**Resumen**—Se definirá la eficiencia cuántica de una celda solar a partir de la energía que el sol emite, permitiendo al lector la realización de los cálculos por su propia cuenta. En el camino, se hablará de los procesos básicos del funcionamiento de la celda solar y se sentarán las bases para el manejo correcto de las unidades de energía, potencia e irradiancia.

**Palabras Claves**— Eficiencia Cuántica, Irradiancia, Energía, Potencia, Celda Solar.

## 1. INTRODUCCIÓN

¿Pero qué? ¿El título tiene sentido para ti? En la enseñanza de la física se muestra que la energía tiene unidades de Julios (J), y que cuando se mantiene la energía en un periodo de tiempo entonces estamos hablando de potencia (W). Pero, y entonces ¿qué queremos decir con irradiancia? ¿Qué es la eficiencia cuántica? Y ¿Qué tiene que ver con la luz?

## 2. ¿DE DÓNDE PROVIENE LA ENERGÍA?

### 2.1. Del Sol a la Tierra

La reacción nuclear que sucede en el Sol le hace expulsar  $3.8 \times 10^{26}$  J de energía por cada segundo, lo que entonces nos dice que la potencia solar es de  $3.8 \times 10^{26}$  W. Sin embargo, tal magnitud de potencia es emitida en todas direcciones desde el Sol. Para saber cuánto de esa potencia se puede aprovechar en nuestro planeta, es necesario calcularla, solo debemos tomar en cuenta la distancia entre el Sol y la Tierra considerando la superficie del planeta azul que recibe la luz proveniente del astro rey. La potencia emitida por el Sol inicia su "viaje" en la superficie de esta estrella y comienza a extenderse en forma de esfera (el astro en su centro) hasta alcanzar la Tierra. Dado que nuestra roca se encuentra a 150 millones de kilómetros del Sol, la potencia total se distribuye en toda la "superficie" extendida de la esfera de radio  $150 \times 10^6$  km. Recordando que el área de la superficie de una esfera es  $4\pi r^2$  podremos encontrar que la potencia solar de  $3.8 \times 10^{26}$  W se encuentra distribuida en  $2.83 \times 10^{23}$  m<sup>2</sup> (para la distancia Sol-Tierra). Lo que significa que por cada metro cuadrado se tiene una potencia de 1342 Vatios, es decir 1342 W/m<sup>2</sup>. Esto es a lo que realmente se llama irradiancia, erróneamente conocido como densidad de potencia, por ser sus unidades de W/m<sup>2</sup>. Dicha irradiancia se ha medido por la "American Society Testing Materials" (ASTM) siendo la constante solar 1366 W/m<sup>2</sup>[1] para el exterior de nuestra atmósfera y se puede encontrar una explicación sencilla en la página PVEducation.[2]

Si quisieras saber cuál es la potencia de luz de la que dispone la Tierra, solo tendrías que multiplicar la irradiancia solar por el área iluminada del planeta. Podríamos realizar el cálculo considerando la forma de esferoide oblato del planeta, pero por razones prácticas vamos a considerar la superficie de la Tierra que recibe la luz solar como "plana" ... Y pidámosle perdón a Copérnico, Galileo, Colón, Newton y otros tantos. La consideración puede hacerse debido al diámetro de la Tierra y la gran distancia que hay al Sol.

Luego de realizar una búsqueda rápida en internet, seguramente encontrarás que el diámetro de la Tierra es de 12742 km, y fácilmente calcularemos el área como  $\pi r^2$ : 127 millones de km<sup>2</sup>. Por lo que nuestro planeta al menos recibe  $1.72 \times 10^{17}$  W, sin considerar ciertas pérdidas debidas a la atmósfera. Aprovechando que andamos buscando en internet, podrías calcular de una vez el consumo energético mundial, considerando la población total en la Tierra (Census) [3] y el promedio de consumo energético *per cápita* (Banco Mundial), [4] ojo a las unidades.

### 2.2. ¿Qué es la luz?

Teniendo toda esa capacidad energética disponible en la luz solar, ¿qué necesitamos para darle uso en nuestra civilización? Obvio, sin considerar todas las formas naturales en la que es necesaria, por ejemplo, la fotosíntesis. La respuesta es muy sencilla, ¡se necesitan dispositivos fotovoltaicos! Mejor conocidos como celdas o paneles solares. Sin embargo, a esa respuesta le falta información sobre cómo utilizar verdaderamente la energía proveniente del Sol en forma de luz.

Los dispositivos fotovoltaicos son capaces de convertir la luz en electricidad. Se cree que la electricidad se empezó a estudiar desde tiempos de Benjamin Franklin, pero primero hubieron otros tantos [5] (aunque algunos aseguran que incluso desde antes, busca "La pila de Bagdag" [6]), y con los descubrimientos e inventos desarrollados por Edison y Tesla se ha convertido en el corazón de nuestra sociedad. Ahora es hasta obvio el entendimiento de que los electrones en movimiento son

electricidad. Sin embargo, ¿qué es la luz? El ser humano lleva miles de años tratando de entender la luz. En el documental de la UNED "La luz a través del tiempo" [7][8][9] se presenta un recorrido histórico por las diferentes teorías, llegando a la que aceptamos ahora. La luz se produce en los átomos en forma de fotones, pero se propaga en forma de ondas, aunque es detectada nuevamente en forma de fotones... Sí, estamos hablando de la dualidad onda-partícula. Saludos a Planck y el experimento de la doble rendija, que dio un empujón a Einstein para justificar el efecto fotoeléctrico.[10]

### 3. EFICIENCIA CUÁNTICA

Para los fines de este artículo, es importante saber que la energía no se transmite de forma continua sino en paquetes energéticos, estos reciben el nombre de *cuantos*. El estudio de los *cuantos* forma parte de la historia de la mecánica cuántica, para nosotros basta con saber que la luz está compuesta por fotones y cada fotón posee un *cuanto* de energía. La energía de un fotón está definida por la relación:

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

En donde  $h$  es la constante de Planck [Js] y  $c$  es la velocidad de la luz en el vacío [m/s] mientras que  $\lambda$  es la longitud de la onda (de propagación). Debemos tener claro que esta energía no es una constante, sino que depende claramente de la longitud de onda. Dado que la luz se propaga como una onda, su energía asociada es definida por la longitud de onda.

La luz del Sol abarca en el espectro electromagnético desde los 300 hasta los 4000 nm, siendo su espectro el que se ve en la figura 1 (línea negra). La ASTM [1] es reconocida por establecer el espectro solar, donde se puede ver la irradiancia del Sol en cada longitud de onda. El ojo humano puede ver en el rango de los 300 – 700 nm, de modo que se considera la luz visible a esta parte del espectro que es precisamente el rango donde la mayoría de las celdas solares son capaces de "absorber". En la investigación y para la simplificación de las mediciones, el espectro solar se ha escalado (línea roja), de forma que la contribución de cada longitud de onda suma 1000 W/m<sup>2</sup> (línea roja punteada); que para términos prácticos es el estándar de la irradiancia de 1 Sol en la Tierra.

Cuando los fotones inciden en el átomo, si tienen la energía suficiente, son capaces de "excitar" a un electrón. Esta es la clave del funcionamiento de toda celda solar. Los electrones excitados por la energía de los fotones, al desplazarse, son corriente eléctrica.[11] Ahora, lo que necesitamos visualizar es el potencial de este conocimiento. Partamos desde la definición de la eficiencia ( $\eta$ ):

$$\eta = \frac{\text{lo que sale}}{\text{lo que entra}} \quad (2)$$

Lo que entra es una cantidad de fotones, y lo que sale es una cantidad de electrones, ambas cantidades son magnitudes adimensionales, pero necesitamos considerar su paso al entrar y/o salir, por lo tanto, se debe considerar su flujo en un área en una unidad de tiempo, de acuerdo con el Sistema Internacional: 1/(m<sup>2</sup>\*s). Si una celda solar transforma un flujo de fotones ( $\Phi_{\text{fotones}}$ ) en un flujo de electrones ( $\Phi_{\text{electrones}}$ ), como buen

pensador seguro estás interesado en el flujo de fotones que el Sol irradia y es que lo podemos calcular a partir de la irradiancia ( $H$ ):

$$\Phi_{\text{fotones}} = \frac{H\lambda}{hc} \quad (3)$$

En donde se hace evidente que el flujo de fotones varía en función de la longitud de onda y, por lo tanto, la energía. Si queremos calcular el flujo de electrones que salen del dispositivo solo es necesario conocer la carga del electrón ( $q$ ) y medir la corriente ( $I$ ) producida en el área activa del dispositivo ( $A$ ):

$$\Phi_{\text{electrones}} = \frac{I}{Aq} \quad (4)$$

La relación de fotones incidentes que se convierten en energía eléctrica es conocida como eficiencia cuántica QE "Quantum Efficiency", EQE "External Quantum Efficiency" o IPCE "Incident Photon-to-current Conversion Efficiency":

$$IPCE(\lambda) = \frac{\Phi_{\text{electrones}}}{\Phi_{\text{fotones}}(\lambda)} \quad (5)$$

Es decir, que la eficiencia cuántica será calculada para cada longitud de onda, debido a que el cociente entre el flujo de electrones y el flujo de fotones dependerá de la longitud de onda de los fotones; en otras palabras, de la energía del fotón.

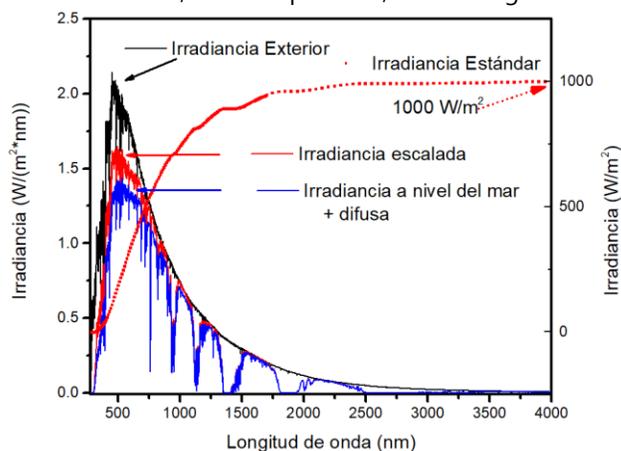


Figura 1. Espectros de irradiancia solar. En negro, el espectro solar fuera de la atmósfera. En rojo, el espectro solar que se considera en la superficie de la Tierra. En azul, la irradiancia directa más la difusa a nivel del mar. En rojo punteado la integración de la irradiancia por longitud de onda en la superficie terrestre. En la Tierra se considera 1000 W/m<sup>2</sup> como 1 Sol

Ahora que conocemos la eficiencia cuántica de la celda solar, podemos integrar (sumar el área bajo la curva) y encontrar la corriente máxima que será capaz de convertir. Esto se hace multiplicando el flujo de fotones por el IPCE(%). [12]

$$J_{SC} = q \int \Phi_{\text{fotones}}(\lambda) * IPCE(\lambda) * d\lambda \quad (6)$$

Si consideramos un dispositivo fotovoltaico con una eficiencia del 100% (es decir, que todos los fotones que incidan producirán un electrón libre y que cada electrón saldrá como corriente eléctrica) y definimos que es capaz de absorber en el rango conocido para las celdas solares (300 – 1100 nm) la corriente máxima que podría convertir sería de 430 A/m<sup>2</sup> recibiendo 1 sol de luz.

Espera, ¿me estás diciendo que la energía en la luz que va de los 1100 – 4000 nm es desperdiciada? Sí. Por el momento no hay celdas solares que puedan aprovechar ese rango del espectro, pero si se pudiera utilizar se podrían sumar otros 270 A/m<sup>2</sup> a la conversión, llegando hasta un máximo de 700 A/m<sup>2</sup> que se podría convertir en corriente eléctrica, si y solo si, existiera una celda solar con una eficiencia cuántica del 100%.

El análisis teórico en los límites de los dispositivos solares debido a la física en su interior ha sido calculado desde 1960 en el artículo: "*Detailed Balance Limit of Efficiency of p-n Junction Solar Cells*" que es más conocido como el límite de Shockley-Queisser.[13] En dicho artículo se establece que la máxima eficiencia de conversión (PCE – "*Power Conversion Efficiency*") posible es un poco superior al 30%; en relación de la máxima potencia de salida entregada por la celda entre la potencia de luz incidente recibida por la celda solar. Si consideramos la irradiancia solar en la superficie terrestre como 1000 W/m<sup>2</sup>, la potencia máxima que una celda solar podría entregar sería de 300 W/m<sup>2</sup> equivalente a 30 mW/cm<sup>2</sup>. Atención, no debemos confundir PCE con IPCE, no son lo mismo. Aunque ambas son eficiencias, PCE mide la potencia de salida partido por la potencia de entrada, mientras que IPCE mide el flujo de electrones partido por el flujo de fotones.

En la caracterización de las celdas solares, la medición del IPCE y el PCE permiten una comparación de la densidad de corriente que la celda es capaz de entregar. En la figura 2, se puede ver la curva densidad de corriente vs voltaje (JV) (negro) comparada con la eficiencia cuántica (azul) y la respectiva densidad de corriente integrada (rojo) para una celda de silicio (a), perovskita de *triple-stack* (b) y una celda sensibilizada por colorante (DSSC) (c). Estas celdas se han hecho como parte de los proyectos a los que los autores agradecen en la respectiva sección de este documento. Se puede ver que, para la celda de silicio, la densidad de corriente integrada (proveniente de la IPCE) será mayor que la densidad de corriente a voltaje cero de la curva JV, esto debido a que aun puede absorber entre los 800 - 1100 nm. En contraste, la celda sensibilizada por colorante aparenta tener menor densidad de corriente integrada, sin embargo, no se ha considerado la contribución a la QE entre los 300 - 350 nm. Por otro lado, la celda de perovskita de triple-stack tiene coincidencia al comparar ambas mediciones. En la investigación es importante darle soporte a cada medición a través de observaciones u otras mediciones. La caracterización por eficiencia cuántica es de gran ayuda para confirmar la eficiencia de conversión de potencia calculada desde la curva JV.

#### 4. CONCLUSIONES

La eficiencia de los dispositivos solares tiene mucho por delante para mejorar. Nuestro Sol es nuestra mayor fuente de energía, debemos desarrollar tecnología que pueda utilizar un mayor rango en el espectro de la irradiancia que nos llega de la potencia emitida de la energía del Sol. Debes lograr que cada *cuanto* cuente y no olvidar: cuando cuentas *cuantos*, fíjate bien cuántos *cuantos* cuentas, para que no pierdas ninguno de los *cuantos* en las cuentas.

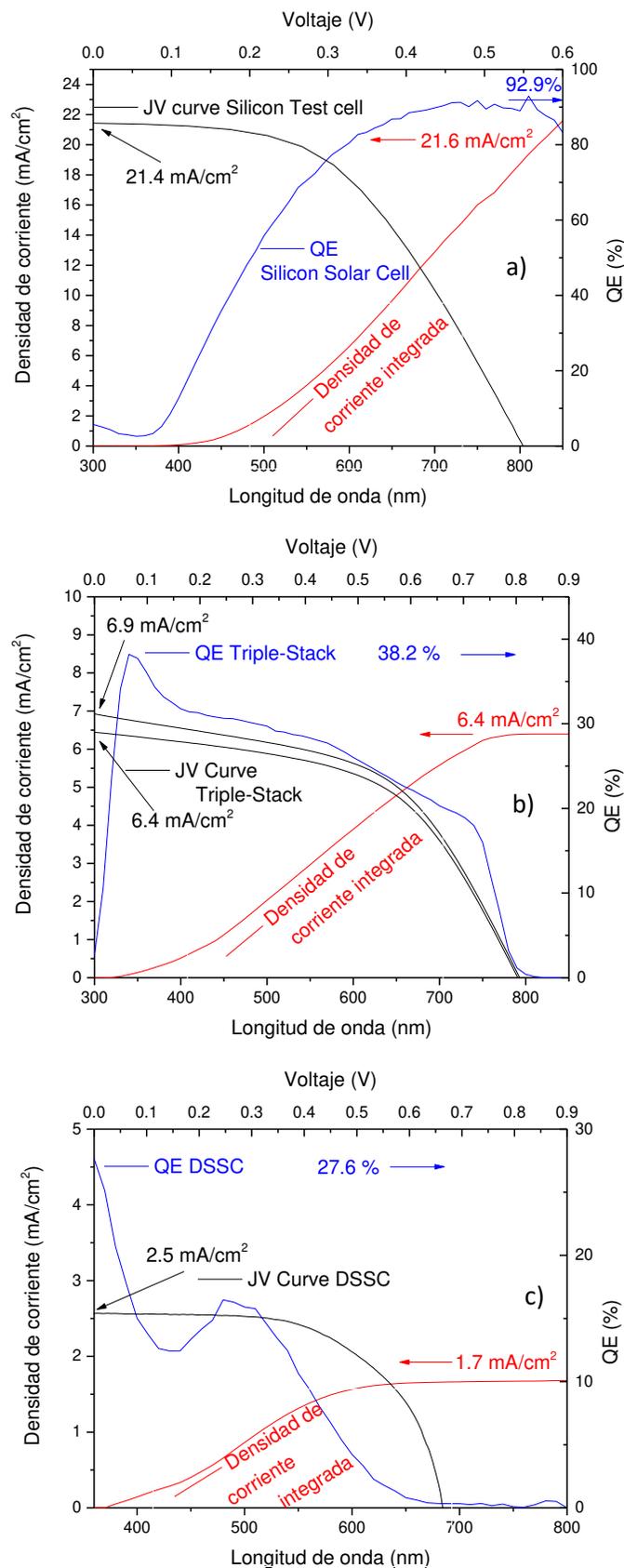


Figura 2. Comparación de las curvas JV (negro) e IPCE (azul) con la densidad de corriente integrada (rojo) para una celda de silicio (a), perovskita de triple-stack (b) y una celda solar sensibilizada por colorante para baja intensidad de luz (c)

## AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Ciencia e Innovación de España, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y EU (FEDER) con fondos del PID2019-110430GB-C22 y PCI2019-111839-2 (SCALEUP) y la Junta de Andalucía con los fondos del SOLARFORCE (UPO-1259175). También se ha recibido apoyo por parte del GRCF-GRTA project "Power to the people: Democratizing energy through decentralised manufacture and production of affordable, reliable, sustainable solar power", y de la Royal Society a través del proyecto ICA-R1-191321 "Textiles to TeraWatts: exploring the global opportunity for screen printed photovoltaics". AJR agradece al Ministerio de Educación Española, Cultura y Deporte por la beca de doctorado (FPU2017-03684). REQ agradece al CONACyT por la beca de estancia posdoctoral en el extranjero (487953). Gracias al Sol. Y a los doctores Juan Antonio Anta y Gerko Oskam por su guía y consejo en todo tiempo.

## REFERENCIAS

- [1] ASTM G173-03(2020), Standard Tables for Reference Solar Spectral Irradiances: Direct Normal and Hemispherical on 37° Tilted Surface, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2020, doi: 10.1520/G0173-03R20 [www.astm.org](https://www.astm.org/Standards/G173.htm)  
<https://www.astm.org/Standards/G173.htm>
- [2] PVEducation.org "Constante Solar".  
<https://www.pveducation.org/pvc/drom/properties-of-sunlight/solar-radiation-outside-the-earths-atmosphere>. 2012. Activo al 1 de mayo de 2021.
- [3] United States Census Bureau. <https://www.census.gov/popclock/>
- [4] Banco Mundial.  
<https://datos.bancomundial.org/indicador/EG.USE.ELEC.KH.PC?end=2014&start=1960&view=chart>
- [5] Educación.Es "Historia de la electricidad y sus personajes", [http://recursos.tic.educacion.es/eda/web/tic\\_2\\_0/informes/perez\\_freire\\_carlos/temas/personajes.htm](http://recursos.tic.educacion.es/eda/web/tic_2_0/informes/perez_freire_carlos/temas/personajes.htm). Activo al 1 de mayo de 2021.
- [6] La UNED. "La pila de Bagdad". [https://www2.uned.es/geo-1-historia-antigua-universal/new%20website/EGIPTO/MISTERIOS/PILA\\_BAGDAD.htm](https://www2.uned.es/geo-1-historia-antigua-universal/new%20website/EGIPTO/MISTERIOS/PILA_BAGDAD.htm)  
Activo al 1 de mayo de 2021
- [7] La UNED Documentos. 1995. "La luz a través de la historia I. De los griegos a Newton". <https://www.youtube.com/watch?v=rgh6azo9Kel>
- [8] La UNED Documentos. 1995. "La luz a través de la historia II. El siglo de las ondas". <https://www.youtube.com/watch?v=4ERlpzynyo>
- [9] La UNED Documentos. 1955. "La luz a través de la historia III. La dualidad onda-partícula".  
[https://www.youtube.com/watch?v=8heB\\_yXcvzM](https://www.youtube.com/watch?v=8heB_yXcvzM)
- [10] La BBC. "Física cuántica: qué es la dualidad partícula-onda de la luz y cómo su descubrimiento revolucionó la ciencia".  
<https://www.bbc.com/mundo/noticias-52815076> Activo al 1 de mayo de 2021
- [11] Khan Academy. "El efecto fotoeléctrico".  
<https://es.khanacademy.org/science/ap-chemistry/electronic-structure-of-atoms-ap/bohr-model-hydrogen-ap/a/photoelectric-effect>  
Activo al 1 de mayo de 2021.
- [12] ASTM E1021-15(2019), Standard Test Method for Spectral Responsivity Measurements of Photovoltaic Devices, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2019, doi: 10.1520/E1021-15R19 [www.astm.org](http://www.astm.org)  
<https://www.astm.org/Standards/E1021.htm>
- [13] William Shockley and Hans J. Queisser. "Detailed Balance Limit of Efficiency of p-n Junction Solar Cells", Journal of Applied Physics, vol 32, no. 510, 1961, doi: 10.1063/1.1736034.  
<https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1736034>



**Renán Escalante Quijano** es Ingeniero Físico por la Universidad Autónoma de Yucatán (2011), Doctor en Ciencias Físicoquímicas por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (2019). Participa de forma activa en la divulgación científica. Actualmente hace un posdoctorado en la Universidad Pablo de Olavide dentro del grupo de Células Solares Nanoestructuradas investigando la reproducibilidad de los dispositivos con vistas al escalamiento de los procesos y la caracterización por pequeñas perturbaciones.



**Dena Pourjafari** es investigadora posdoctoral en el CINVESTAV-Mérida, México. Recibió su licenciatura en ingeniería química (Irán), maestría en materiales para la conversión y almacenamiento de energía (Francia) y doctorado en química de los materiales (México). Su trabajo de investigación se centra en el desarrollo de celdas solares sensibilizadas con colorante y de perovskita, con un enfoque en escalamiento de los dispositivos y el uso de materiales verdes de bajo costo.



**Diecena Peralta Dominguez** estudió la Licenciatura en ciencias Físico-Matemáticas en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en Ciudad Universitaria (UMICH-CU), Morelia Michoacán, posteriormente estudió la Maestría y Doctorado en Ciencias Ópticas en el Centro de Investigaciones en Óptica, A.C, en León Gto. Su grado de doctor lo obtuvo con la tesis titulada: Materiales orgánicos aplicados como sensores colorimétricos y plasmónicos para la detección de metales en agua.



**Antonio Jesús Riquelme Expósito** es graduado en Ciencias Ambientales por la Universidad Pablo de Olavide desde 2014. Actualmente se encuentra realizando su doctorado en el grupo de Celdas Solares Nanoestructuradas de la UPO sobre estudios fundamentales de dinámica electrónica en dispositivos fotovoltaicos de nueva generación



**Patricia Sánchez-Fernández** es estudiante de TFG del Grado en Ciencias Ambientales en la Universidad Pablo de Olavide y alumna interna en el Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales en la Universidad Pablo de Olavide (2020-2021).