

MOLEQLA

n°
4
5

Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide

ISSN 2173-0903

NOVEDADES

Portada

Julio Ezequiel Pérez Carbajo y Juan José Gutiérrez Sevillano

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

MoleQla Ambiental	- Ana Martín Calvo
MoleQla Energía	- Juan Antonio Anta Montalvo y Gerko Oskam
MoleQla Nutricional	- Gladys Margot Cahuana Macedo
MoleQla Patrimonio	- Rocío Ortiz Calderón
MoleQla Farmacéutica	- Matilde Revuelta González
MoleQla Nanotecnológica	- Ana Paula Zaderenko
MoleQla Biotecnológica	- Cristina Guillén Mendoza
MoleQla Celular	- Guillermo López Lluch
MoleQla Relatos	- Jose Manuel Vicent
MoleQla Informática	- Norberto Díaz Díaz
MoleQla Tierra	- Manuel Díaz Azpiroz
MoleQla Médica	- Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Procesos	- Sara González García
MoleQla Deporte	- Alberto Grao Cruces
MoleQla Forense	- Antonio Aguilar García
MoleQla Instituto	- Almudena García Sánchez
MoleQla Educativa	- 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 15 de julio de 2022

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Con regularidad consulto cierta revista mensual de divulgación científica líder en España en su segmento, y cuyo nombre es un reflejo de nuestra curiosidad inherente. Y cada vez que la leo, mido las diferencias que hay con nuestra modesta revista MoleQla, con su presupuesto de cero euros. Lo que nos une, es que queremos hacer divulgación científica, lo que nos separa es que jugamos en dos ligas completamente distintas y que se rigen por reglas tan diferentes. Mientras que para la revista líder como empresa comercial es vital conseguir lectores y sobre todo clientes, MoleQla no tiene ese mismo nivel de preocupación. Es por ello que MoleQla no tiene la virtuosidad gráfica que podemos encontrar en la revista líder y que es una de las claves de su éxito. También su estructura es radicalmente diferente: no tenemos noticias breves-brevísimas que me causan a menudo la impresión de una incapacidad a centrarse, algo que se está convirtiendo en el mal de nuestros tiempos, sino artículos ordenados por secciones y en los que nuestros autores, que son a menudo nuestros estudiantes, escriben artículos con una extensión suficiente para desarrollar un tema, pero no más. La elección de los temas es también radicalmente distinta: fuerte presencia de astronomía, astrofísica, paleontología y en general aquellos temas más llamativos en un lado, temas no menos interesantes por otro, pero que mantienen por lo general cierta relación con asignaturas que se imparten en la Universidad Pablo de Olavide. Pero dónde más equiparados nos veo es en la calidad de la redacción. De hecho, para la anécdota, deseché hace algún tiempo un artículo debido a la mala calidad de la redacción y lo poco inteligible que estaba ¡hasta darme cuenta de que se trataba de un plagio literal de la revista a la que nos comparamos hoy!

Quizás haya sido tendencioso compararnos con el líder de tiradas ya que su perfil es tan diferente al nuestro y nos teníamos que haber medido a la luz de la versión española de una famosa revista norteamericana de divulgación científica. Posiblemente, pero ella tampoco nos alcanza en la faceta de proyecto formativo en comunicación científica. Para ilustrar lo alcanzado, os invito a leerlos los artículos de este número y convenceros del amplísimo espectro de temas y cómo están tratados. Os deseo una buena y apasionante lectura.

Patrick Merkling



ÍNDICE

1. Moleq̃a Nanotecnología

- 1.1. Nanopartículas, enemigas “invisibles” del embarazo
- 1.2. ¿Nanotecnología reproductiva?
- 1.3. Nanomedicina, un nuevo aliado en la modulación del microbioma

2. Moleq̃a Ambiental

- 2.1. Permafrost y Cambio Climático
- 2.2. Los ftalatos en el medio: cómo llegan a los ambientes naturales, qué provocan y cómo se degradan

3. Moleq̃a Farmacia

- 3.1. Viltolarsen y la Distrofia Muscular de Duchenne
- 3.2. Ciclodextrinas: Estructura y aplicaciones principales
- 3.3. La enfermedad de las enfermedades, Inmunodeficiencia variable común

4. Moleq̃a Informática

- 4.1. El futuro de los videojuegos. Arte y tecnología
- 4.2. Aplicación de la Ingeniería Informática en la medicina intensiva y dispositivos IoT relacionados con el seguimiento y tratamiento del paciente

5. Moleq̃a Celular

- 5.1. Células asesinas: nuestras aliadas en la lucha contra el cáncer
- 5.2. Reprogramación genética

6. Moleq̃a Forense

- 6.1. La crisis de los opioides en EEUU: una perspectiva químico-forense

7. Moleq̃a Patrimonio

- 7.1. La degradación de la seda por los tintes

Nanopartículas, enemigas “invisibles” del embarazo

Silvia Rodríguez Rodríguez

Resumen— Debido al creciente interés de conocer su impacto, este artículo aborda la toxicidad de las nanopartículas en las mujeres embarazadas, ante el aumento de sus numerosas aplicaciones en los últimos años. Se hace un breve recorrido por sus aplicaciones y toxicidad, y se exponen varios experimentos en los que se pone de manifiesto cómo las nanopartículas son capaces de atravesar la barrera placentaria e inducir efectos adversos en el feto.

Palabras Claves— Embarazo, Nanopartículas, Nanotoxicidad, Toxicidad fetal

1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es una ciencia que evoluciona muy rápidamente gracias a la gran variedad de posibilidades que ofrece, desde su aplicación en el campo sanitario en kits de diagnóstico, fabricación de medicamentos, etc., hasta en áreas como la industrial textil y/o ganadera. Su uso, cada vez más extendido, plantea preocupaciones sobre su toxicidad en el organismo de los seres vivos, en especial, en la población más vulnerable como, por ejemplo, mujeres embarazadas [1]. La etapa prenatal comprende desde el momento de la concepción hasta el nacimiento del bebé. Un control y cuidados durante esta etapa es fundamental para un parto sin riesgos y, a su vez, es importante para evitar complicaciones de salud en los recién nacidos. Comprender cómo afectan las nanopartículas al sistema reproductivo y, en especial, al feto, es de vital importancia.

2. NANOPARTÍCULAS: APLICACIONES EN LA VIDA DIARIA

Las nanopartículas forman parte de nuestro día a día, y muchas veces sin ni siquiera saberlo. Actualmente, más de 1300 productos presentan estas diminutas partículas entre sus componentes [2]. Desde productos de electrónica hasta productos de cosmética, destacando, sin duda, su papel en el campo de la medicina (figura 1).

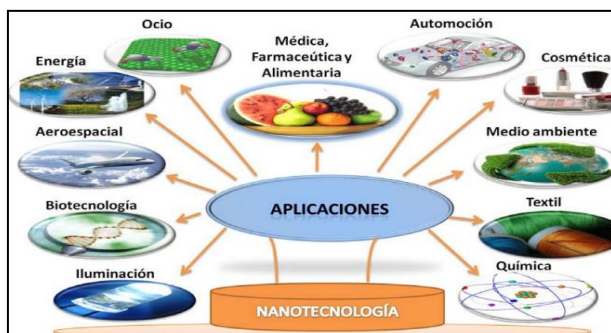


Fig. 1. Aplicaciones generales de la nanopartículas de plata [3].

La propiedad principal que hace especial a estas partículas es su tamaño, lo que facilita su utilización en muchas aplicaciones de la vida cotidiana. Los nanomateriales que encontramos con mayor frecuencia en nuestra vida diaria están compuestos por: nanopartículas de óxido de zinc (ZnONPs), nanopartículas de dióxido de titanio (TiO₂NPs), nanopartículas de sílice (SiO₂NPs), nanopartículas de plata (AgNPs), nanopartículas de oro (AuNPs) y nanopartículas poliméricas (PNPs) [2].

Por ejemplo, en la industria alimentaria, la nanotecnología forma parte de áreas como la calidad, seguridad, desarrollo de alimentos y envasado. Por otro lado, en la industria textil, donde destaca el uso de AgNPs, la incorporación de nanopartículas a las fibras permite incrementar la resistencia de los tejidos, y evitar las arrugas y la proliferación de bacterias. En biomedicina, las ZnONPs destacan por su bajo costo, actuando como transportadores de fármacos y en bioimagen [3]. Y más aplicaciones que se comentarán a lo largo del artículo.

3. TOXICIDAD DE LAS NANOPARTÍCULAS

A pesar del gran potencial que presentan en cuanto a sus aplicaciones en diversos sectores, muchos estudios sugieren que las nanopartículas pueden acumularse en las células e inducir toxicidad. Los mecanismos que median la toxicidad de las nanopartículas en sus órganos diana se resumen en la Tabla 1.

El factor principal de la eficacia o toxicidad de las nanopartículas es su capacidad para interactuar con las células. El tamaño de las nanopartículas juega un papel importante en su interacción celular y también determina su vida media de circulación sistémica y su absorción y posterior distribución [4].

TABLA 1
MECANISMOS DE TOXICIDAD

	Consecuencia
Actividad catalítica	-Producción de ROS, estrés oxidativo -Peroxidación lipídica -Desnaturalización de proteínas -Inflamación -Disfunción endotélica -Perturbación mitocondrial
Disfuncion celular	-Deterioro de la función fagocítica -Regulación del ciclo celular alterada
Genotoxicidad	Daño en el ADN, mutaciones

En general, los efectos tóxicos de las nanopartículas, además de los ya expuestos en la tabla, serían los siguientes: aumento de sustancias proinflamatorias, agregación de macrófagos, proliferación de fibroblastos y de ROS, daños en la mitocondria, mutaciones en el ADN, deterioro de la función fagocítica, desnaturalización de proteínas, etc. [3].

3.1. Toxicidad durante el embarazo

La barrera placentaria actúa de separación entre la sangre materna y la del feto, permite el intercambio de nutrientes e impide el paso de sustancias tóxicas, pero no proporciona una barrera hermética. Durante la etapa embrionaria, las nanopartículas inhaladas/ingeridas por la madre pueden cruzar la barrera placentaria hacia el sistema de circulación sanguínea embrionaria y como resultado, afectar al desarrollo del embrión y causar consecuencias fatales.

Las nanopartículas pueden afectar al feto y su desarrollo tanto de manera indirecta como directa. De manera directa, estas partículas son capaces de atravesar la barrera placentaria y llegar a los tejidos fetales, causando estrés oxidativo. Por vías indirectas, las nanopartículas depositadas en las barreras primarias del tejido materno mediante inhalación, a través de la piel o de manera intravenosa, podrían inducir estrés oxidativo e inflamación, lo que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios y factores de señalización solubles que pueden llegar a la placenta y al feto e inducir efectos tóxicos [5].

Se han llevado a cabo numerosos estudios en modelos murinos para demostrar los efectos adversos de las nanopartículas durante el embarazo. Aunque no sean extrapolables a seres humanos por las diferencias anatómicas y estructurales de la placenta, permiten observar los efectos negativos que provocan en la descendencia y en la salud reproductiva. A continuación, se exponen algunos de estos experimentos.

4. EJEMPLOS DE TOXICIDAD Y SUS CONSECUENCIAS DURANTE EL EMBARAZO

4.1. Exposición a TiO₂NPs

Las TiO₂NPs son de las nanopartículas más utilizadas. Su color blanco y tamaño favorecen su aplicación, principalmente, como aditivo alimentario en quesos, salsas, helados, etc. Además, las nanopartículas también forman parte de otras áreas como protección del medio ambiente o incluyéndose en productos de la industria cosmética o farmacéutica [6].

Hasta hace pocos años se consideraban partículas con una toxicidad relativamente baja, ya que tras su ingesta podían ser eliminadas mediante heces u orina. Pero recientemente se ha revelado que las TiO₂NPs son capaces de ingresar en el organismo generando daños a nivel de distintos órganos [6], [7].

Para comprobar los efectos de las TiO₂NPs en la descendencia se llevó a cabo un estudio con modelos murinos. Como se puede observar en la Figura 2, se utilizaron ratones hembra embarazadas, las cuales fueron inyectadas intragástricamente con una solución de TiO₂NPs. A continuación, se llevó a cabo un seguimiento hasta el día 49 después del parto (PD49). Los resultados mostraron que la exposición a las nanopartículas de TiO₂ resultó en la aparición tardía de alteraciones neuroconductuales. Se obtuvieron fenómenos similares en la alteración de la composición de la comunidad microbiana intestinal y daño patológico intestinal y cerebral en la descendencia en la edad adulta. Además, se vio perjudicada la capacidad de aprendizaje y memoria [7].

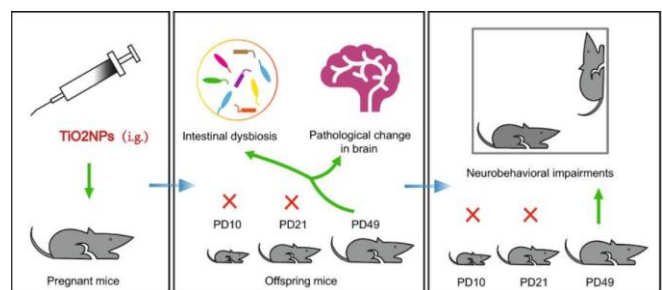


Fig. 2. Procedimiento y resultados del experimento llevado a cabo en ratones hembra embarazadas ante la exposición a TiO₂NPs [7].

Otros estudios, como el de Wang et al., han sugerido que las TiO₂NPs causan daño celular a nivel del bazo, generando ROS debido a la peroxidación lipídica. Sobre el sistema cardiovascular estas nanopartículas favorecen la respuesta inflamatoria tras el aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias como IL-8 o TNF- α , provocando daño cardíaco [8].

4.2. Exposición a AgNPs

Las AgNPs generan mucho interés en la industria nanotecnológica debido a su actividad antimicrobiana y antiviral. Gracias a estas propiedades pueden utilizarse para formar parte de productos sanitarios como dispositivos anticonceptivos, apósitos para heridas, material quirúrgico

jo, prótesis, etc. Incluso pueden utilizarse para el tratamiento de distintas enfermedades, donde se requiera mantener la concentración del fármaco en sangre o dirigirlo a algún órgano específico. Además, las AgNPs pueden encontrarse formando parte de distintos objetos de la vida cotidiana como electrodomésticos, pinturas o productos cosméticos, además de en la industria textil y alimentaria [3].

En 2017, un estudio llevado a cabo en ratones hembra por Campagnolo *et al*, identificó por primera vez la presencia de nanopartículas en la placenta, gracias al análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y EDX (figura 3). El experimento consistía en exponer a los ratones al equivalente de la dosis diaria mínima permitida en humanos de inhalación de AgNPs [9].

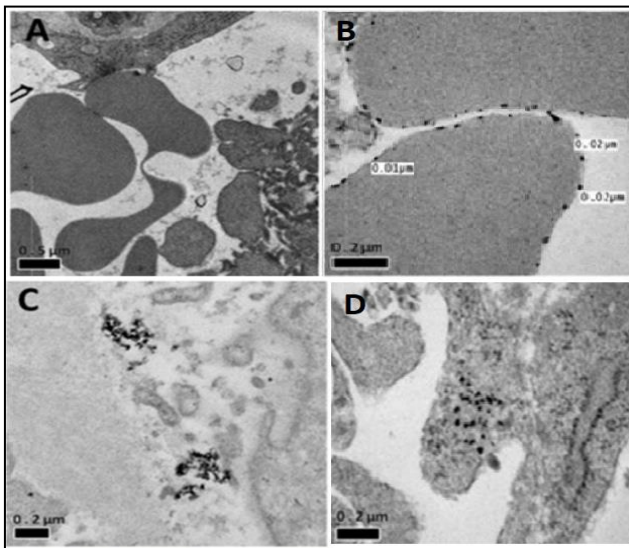


Fig. 3. Imágenes de TEM para análisis de la presencia de AgNPs. (A) Tejido de placenta control. (B) Células sanguíneas maternas. (C) Células del trofoblasto. (D) Endotelio fetal [9].

Un estudio realizado en 2018 por Amiri *et al.*, sugiere que la exposición prenatal a dosis bajas de AgNPs pueden afectar al cerebro y el comportamiento en ratones machos adultos, posiblemente al alterar la función mitocondrial cerebral y las respuestas inmunes innatas. Se observaron comportamientos depresivos y discapacidad cognitiva, como déficits de memoria y aprendizaje. Además, se quiso investigar si la exposición a AgNPs de distintos tamaños (10-30nm) tenía efectos diferentes. El resultado del estudio determina que el tamaño de las nanopartículas es un factor importante en su penetración al cerebro en formación, por lo que concluyeron que los efectos adversos durante la exposición prenatal a las AgNPs dependían del tamaño y afectaban especialmente al hipocampo [10].

5. CONCLUSIONES

El cada vez mayor interés en las aplicaciones nanotecnológicas hace inevitable la exposición de los seres humanos a las nanopartículas. Numerosos estudios han demostrado que estas partículas pueden atravesar la barrera placentaria e inducir efectos adversos en el feto. A pesar de

ello, es cierto que la nanotecnología podría emplearse para diseñar nuevas terapias basadas en nanopartículas para solventar problemas durante el embarazo. Por lo tanto, un manejo y una manipulación más cuidadosa de las nanopartículas, así como una mayor validación y estandarización de las pruebas de toxicidad, podrían promover aplicaciones seguras de las nanopartículas en nuestra vida diaria.

Referencias

- [1] M. Ajdary, F. Keyhanfar, M. Moosavi, R. Shabani, M. Mehdizadeh, and R. Varma, "Potential toxicity of nanoparticles on the reproductive system animal models: A review" *J Reprod Immunol*, vol. 148, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jri.2021.103384.
- [2] R. Gupta and H. Xie, "Nanoparticles in Daily Life: Applications, Toxicity and Regulations" *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*, vol. 37, no. 3, pp. 209-230, Oct 2018, doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026009
- [3] A. Ávalos, A.I. Haza, D. Mateo and P. Morales, "Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente" *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, vol. 7, no. 2, pp. 1-23, Nov 2018, https://doi.org/10.5209/rev_RCCV.2013.v7.n2.43408
- [4] W. Najahi-Missaoui, R.D. Arnold, B.S. Cummings. "Safe Nanoparticles: Are We There Yet?" *Int J Mol Sci.*, vol. 21, no. 22, pp. 385, Dec 2020, doi: 10.3390/ijms22010385.
- [5] B.B. Dugershaw, L. Aengenheister, S.S.K. Hansen, K.S. Hougaard and T. Buerki-Thurnherr, "Recent insights on indirect mechanisms in developmental toxicity of nanomaterials." *Part Fibre Toxicol.*, vol. 17, no. 1, Jul. 2020 doi: 10.1186/s12989-020-00359-x
- [6] E. Baranowska-Wójcik, D. Szwajgier, P. Oleszczuk and A. Wiñarska-Mieczan, "Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review" *Biol Trace Elem Res.*, vol. 193, no. 1, pp. 118-129, Apr 2019, doi: 10.1007/s12011-019-01706-6
- [7] J. Su, X. Duan, Y. Qiu, L. Zhou, H. Zhang, M. Gao, Y. Liu, Z. Zou, J. Qiu and C. Chen, "Pregnancy exposure of titanium dioxide nanoparticles causes intestinal dysbiosis and neurobehavioral impairments that are not significant postnatally but emerge in adulthood of offspring." *J Nanobiotechnology.*, vol 19, no. 1, pp. 204, Aug 2021, doi: 10.1186/s12951-021-00967-5.
- [8] J. Wang, N. Li, L. Zheng, S. Wang, Y. Wang, X. Zhao, Y. Duan, Y. Cui, M. Zhou and J. Cai, "P38-Nrf-2 signaling pathway of oxidative stress in mice caused by nanoparticulate TiO₂." *Biol Trace Elem Res.*, vol. 140, no. 2, pp. 186-197, May 2011, doi: 10.1007/s12011-010-8687-0.
- [9] L. Campagnolo, M. Massimiani, L. Vecchione, D. Piccirilli et al, "Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus" *Nanotoxicology*, vol. 11, no. 5, pp. 687-698, Jun 2017,

<https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1343875>

- [10] S. Amiri, A. Yousefi-Ahmadipour, M.J. Hosseini, A. Haj-Mirzaian, M. Momeny, H. Hosseini-Chegeni, T. Mokhtari, S. Kharrazi, G. Hassanzadeh, S. M. Amini, S. Jafarinejad, M. Ghazi-Khansari, "Maternal exposure to silver nanoparticles are associated with behavioral abnormalities in adulthood: Role of mitochondria and innate immunity in developmental toxicity.", *Neurotoxicology.*, vol. 66, pp. 66-77, May 2018, doi: 10.1016/j.neuro.2018.03.006.



Silvia Rodríguez Rodríguez recibió el título de Biología por la Universidad de Granada en 2021. Actualmente se encuentra cursando la modalidad de Nuevos Fármacos del Máster en Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

¿Nanotecnología reproductiva?

Jonathan Hurtado Carrasco, Miguel Ángel García Brenes

Resumen - En la actualidad, la tendencia emergente en el desarrollo de herramientas nanotecnológicas en medicina reproductiva ha contribuido a la introducción de técnicas alternativas con nanomateriales para la detección y tratamiento de ciertas enfermedades. Además, la nanotecnología también nos ofrece un nuevo enfoque en biología reproductiva, con la posibilidad de investigar mecanismos subyacentes a la reproducción, con potenciales aplicaciones en el entorno clínico, teniendo en cuenta posibles consideraciones éticas, así como los efectos adversos producidos por la utilización de las nanopartículas.

Palabras claves - Biología reproductiva, Medicina reproductiva, Nanopartículas, Nanotecnología, Reproducción

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la nanotecnología ha mejorado los enfoques existentes utilizados en diferentes áreas de investigación. Con respecto a la medicina reproductiva, las nanopartículas (NPs) han demostrado ser eficaces en la detección, diagnóstico y tratamiento de trastornos relacionados con la infertilidad. Además, han sido utilizadas como agentes para conseguir la anticoncepción tanto masculina como femenina y han formado parte de terapias frente a infecciones de transmisión sexual, cánceres reproductivos y enfermedades no cancerosas como la endometriosis [1].

Los sistemas de NPs han sido exitosos como medio de entrega de moléculas a gametos y embriones para mejorar su competencia de desarrollo in-vitro. Este éxito se debe a sus características tales como su eficiencia, su escasa toxicidad y su biodegradabilidad, que han hecho que sean utilizadas masivamente en las áreas mencionadas anteriormente [2].

Al igual que la medicina reproductiva, la biología reproductiva también forma parte de este engranaje. En esta línea, las NPs tienen una función clave en el etiquetado e identificación de espermatozoides, así como en la transferencia de genes y en un sistema de cultivo tridimensional de folículos secundarios [3].

Existe una variedad de nanomateriales que son utilizados tanto a nivel animal como a nivel

humano. En estos grupos destacan NPs de liposomas, micelares, poliméricas, metálicas y dendrímeros [2].

Esta revisión se centrará en los campos mencionados, con el objetivo de realizar un breve repaso sobre los últimos estudios llevados a cabo en relación con estos temas.

2. MEDICINA REPRODUCTIVA

En la actualidad, en el campo de la medicina reproductiva, la nanotecnología puede ser útil en el desarrollo de técnicas alternativas para el diagnóstico y tratamiento de trastornos relacionados con la infertilidad [1]. La mayoría de estudios se centran en el uso de nanomateriales en cánceres reproductivos, sin embargo, se ha observado un aumento de las investigaciones que evalúan el uso de la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento de afecciones reproductivas no oncológicas [4].

2.1. Afecciones Oncológicas

Los cánceres en órganos reproductores representan una de las neoplasias más comunes en todo el mundo. En hombres, el principal tipo de neoplasia es el cáncer de próstata, mientras que en mujeres es el cáncer de ovario y útero. En ambos casos, la detección temprana es crucial para el éxito del tratamiento, en cambio, los enfoques actuales no son efectivos. En este sentido, los nanobiosensores, el diagnóstico por

imagen y la administración de fármacos pueden ser una alternativa prometedora [4].

Los nanobiosensores son dispositivos capaces de identificar antígenos, proteínas, ácidos nucleicos y especies reactivas de oxígeno con alta sensibilidad y rapidez. Por un lado, se han utilizado NPs de oro recubiertas de sílice con quantum dots (QDs) de seleniuro de cadmio, NPs de oro funcionalizadas con nanorods de óxido de zinc y NPs de óxido de hierro junto con anticuerpos anti-CA125 como herramienta para la detección de cáncer de ovario. [1]. Además, las NPs de plata unidas a anticuerpos anti-HE4 (proteína secretora de epidídimo humano 4) han mostrado resultados prometedores para el diagnóstico efectivo de cáncer de ovario [5]. Por otro lado, los biosensores que utilizan NPs de oro funcionalizadas con anticuerpos anti-PSA (antígeno prostático específico) representan una de las estrategias más utilizadas para la detección del cáncer de próstata [6].

Actualmente, el diagnóstico oncológico por imagen incluye tomografía computarizada, resonancia magnética y ecografía. En este campo, las NPs de óxido de hierro y las NPs de oro pueden jugar un papel importante como agentes de contraste debido, principalmente, a sus propiedades ópticas únicas [4]. Concretamente, la funcionalización de NPs de óxido de hierro superparamagnético (SPIONs) con anticuerpos anti-PSA permite aumentar la sensibilidad de detección de la resonancia magnética en cultivo de células tumorales de próstata [7]. Además, se han desarrollado técnicas similares para la obtención de imágenes diagnósticas en cáncer de ovario [8].

Recientemente se han desarrollado estrategias nanotecnológicas en la administración de fármacos para el tratamiento de afecciones oncológicas del aparato reproductor. Por ejemplo, se han utilizado NPs de sílice, NPs magnéticas recubiertas con lípidos y liposomas pegilados en combinación con medicamentos quimioterapéuticos, como la doxorubicina, mostrando mejores efectos antitumorales para el

cáncer de útero y ovario en comparación con la administración libre [1]. Además, se está investigando la posibilidad del uso de NPs para la terapia génica en cáncer de ovario y próstata. En este sentido, numerosos estudios describen la posibilidad del uso de dendrímeros como vehículos para la entrega de siARN dirigido a reducir la expresión de genes dianas asociados a la progresión del tumor, y cuyos resultados se relacionan con un aumento de la apoptosis en células cancerígenas [9].

2.2. Afecciones No Oncológicas

Actualmente se están estudiando diferentes enfoques experimentales basados en nanomateriales como una alternativa menos invasiva a la técnicas diagnósticas y terapéuticas clásicas para el tratamiento de varias enfermedades reproductivas no oncológica, con el fin de preservar la fertilidad del paciente [4].

Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina y puede ocasionar infertilidad [4]. Por un lado, y como alternativa a las técnicas diagnósticas invasivas actuales, los resultados de un estudio [10] muestran que la administración de NPs de óxido de hierro supermagnético con afinidad a los macrófagos, puede aumentar la sensibilidad diagnóstica de la resonancia magnética de lesiones endometriales en un modelo animal. Por otro lado, investigaciones recientes plantean enfoques alternativos con nanomateriales para el tratamiento efectivo de la endometriosis. En este sentido, el estudio realizado por Liu et al. [11] demuestra que la administración de NPs de PLGA combinadas con anticuerpos anti-CTLA4 puede inhibir la progresión in-vivo de la endometriosis mediante la regulación de las células Treg CD4+ y CD25+. Además, el estudio llevado a cabo por Zhao et al. [12] indica que la utilización de NPs poliméricas con siARN dirigidas a AQP2 (acuaporina 2) inhibe el desarrollo endometrial ectópico.

Fibromas uterinos

Los fibromas (o leiomiomas) uterinos son tumores benignos que se originan en las células del músculo liso del miometrio, y se manifiesta con sangrado uterino anormal e infertilidad [4]. Como alternativa potencial terapéutica a los procesos quirúrgicos invasivos actuales y con el fin de preservar la fertilidad, Ali et al. [13] utilizó NPs poliméricas para la administración de un fármaco antitumoral (2-metoxiestradiol) en una línea celular de leiomioma humano (huLM), obteniendo mejores resultados en comparación con la administración libre del fármaco.

Infecciones genitales

Desde hace unos años, numerosas investigaciones plantean el uso de nanomateriales para la detección y tratamiento de infecciones genitales que pueden alterar el correcto funcionamiento del aparato reproductor, produciendo, por ejemplo, inflamatoria pélvica, infertilidad tubárica y embarazo ectópico [4]. En este campo, un estudio realizado por Orłowski et al. [14] demuestra que la administración in-vivo e in-vitro de NPs de plata modificadas con ácido tánico puede ser una estrategia prometedora para el tratamiento de infecciones producidas por el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2). Otro estudio elaborado por Mishra et al. [15] muestra que la administración de dendrímeros PAMAM conjugados con el antibiótico azitromicina resulta en una eliminación efectiva de células HEp-2 infectadas por *Chlamydia trachomatis* in-vitro (Figura 1).

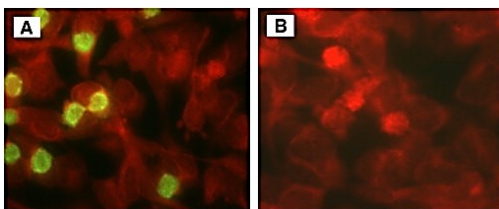


Fig. 1. Tratamiento con dendrímero y azitromicina de células HEp-2 infectadas con clamidia [15]. (A) Sin tratamiento; (B) Tratamiento agregado en el momento de la infección ($t = 0$).

3. BIOLOGÍA REPRODUCTIVA

La biología reproductiva ha explorado una multitud de nanomateriales orgánicos e inorgánicos en escenarios como el etiquetado de embriones de preimplantación, el etiquetado dirigido de poblaciones de espermatozoides y los estudios de anticonceptivos. Por ello, la nanotecnología se ha convertido en una herramienta poderosa para investigar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la infertilidad [16].

En el contexto de los espermatozoides, el enfriamiento y criopreservación generan un aumento del estrés oxidativo que disminuye el proceso de fertilidad. Las NPs de óxido de cerio (CeO_2) actúan como protector ya que pueden almacenar oxígeno y disminuir las especies reactivas de oxígeno (ROS). Las NPs de selenio también ejercen este efecto incluso con suplementación oral en la dieta en gallos. Además, se ha visto que las NPs de zinc mejoran la calidad del semen en carneros jóvenes, y en ratas aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes y el recuento de espermatozoides [17].

En un artículo publicado en 2018, Vidya et al. [18] desarrollaron un biomarcador para la fertilidad masculina mediante NPs de heparina. El funcionamiento de este biomarcador se genera mediante las interacciones electrostáticas que existen entre la heparina y la protamina, proteína nuclear presente en los espermatozoides. El resultado es un cambio de color que se puede observar a simple vista.

Al igual que en la fertilidad, también existen estudios para generar infertilidad temporal y en algunos casos, infertilidad permanente. Siguiendo esta línea, se demostró una actividad antifertilidad mediante la formulación de NPs poliméricas polilactidas cargadas con un inhibidor de unión al receptor de la hormona foliculo estimulante in-vivo en titíes [19].

La infertilidad también ha sido estudiada por la Universidad de Anchi. En concreto, inyectaron NPs

de oro en los testículos y mediante efecto foto-térmico mataron a los espermatozoides, consiguiendo una esterilidad temporal. De esta forma, presentan alternativas eficaces a los métodos clásicos, como la vasectomía, que produce esterilidad irreversible [20]. Además, la Universidad de California también plantea la utilización de un parche que contiene microagujas, liberando la droga encapsulada mediante su inserción en la piel [21].

Dentro de este campo, uno de los métodos de infertilidad más utilizados hoy en día por mujeres es el dispositivo intrauterino o DIU. En este sentido, varios investigadores desarrollaron un DIU con nanocompuestos de cobre/polietileno de baja densidad y cuyo resultado no presentó toxicidad para el organismo [22].

Las NPs no sólo ejercen su función como anticonceptivos o como protectores de los espermatozoides, también realizan una función clave en las poblaciones de gametos: el etiquetado de manera específica. Por ello, se ha estudiado el potencial de NPs de metales nobles que reconocen y se unen a secuencias de ADN en los cromosomas sexuales para la clasificación sexual de esperma [23]. Feugang et al. [24] estudiaron la posibilidad de etiquetar espermatozoides de jabalí con quantum dots de CdSe/ZnS conjugados con un péptido penetrante y una enzima luciferasa para permitir la bioluminiscencia.

En otro estudio, Fynewever et al. [25] utilizaron embriones de ratón para microinyectar NPs de poliestireno y poliácridonitrilo cuyo objetivo era el marcado externo y citoplasmático.

Para finalizar este apartado, hay que destacar una de las investigaciones más recientes sobre la nanotecnología en el campo de la reproducción [26]. Investigadores del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) han fabricado unos chips que, una vez introducidos en los óvulos, detectan los cambios mecánicos que se producen en las etapas tempranas del desarrollo (Figura 2).

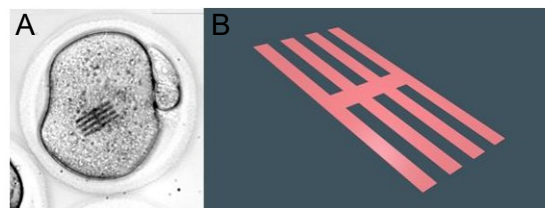


Fig. 2. [26] (A) Dispositivo en el interior de un óvulo. (B) Boceto del dispositivo formado por óxido de silicio.

El chip, que funciona como sensor mecánico, se introdujo en el interior del óvulo de un ratón junto con un espermatozoide con el fin de estudiar las etapas iniciales de la fertilización. Además, estos investigadores han podido medir las fuerzas que reorganizan el interior del óvulo, es decir, desde que se introduce el espermatozoide hasta que se divide en dos células.

Estos resultados abren la posibilidad para el estudio de enfermedades relacionadas con malformaciones en los procesos iniciales de formación del embrión.

4. CONCLUSIONES

En la actualidad, la nanotecnología puede alterar de manera drástica los enfoques actuales en medicina y biología reproductiva. Sin embargo, esta ciencia innovadora no está exenta de controversias éticas relacionadas con su propia naturaleza.

En medicina reproductiva, la nanotecnología empleada está enfocada al desarrollo de técnicas alternativas no invasivas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tradicionalmente quirúrgicas, cuyo objetivo fundamental es mejorar la atención del paciente y preservar su fertilidad para posibles concepciones futuras.

En biología reproductiva, la nanotecnología puede ser empleada con fines de investigación, como puede ser el estudio de los mecanismos que tienen lugar durante la reproducción y el desarrollo embrionario. Sin embargo, antes de su aplicación clínica, es necesario un análisis detallado de los posibles efectos tóxicos de las NPs empleadas en los gametos, pudiendo

trasladar dichos conocimientos a posibles métodos anticonceptivos.

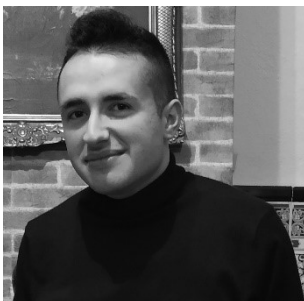
REFERENCIAS

- [1] Remião, M. H., Segatto, N. V., Pohlmann, A., et al. (2018). The Potential of Nanotechnology in Medically Assisted Reproduction. *Front. Pharmacol.* 8: 994.
- [2] Bai, D. P., Lin, X. Y., Huang, Y. F., et al. (2018). Theranostics Aspects of Various Nanoparticles in Veterinary Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 19: 3299.
- [3] Lucas, C. G., Chen, P. R., Seixas, F. K., et al. (2019). Applications of omics and nanotechnology to improve pig embryo production in vitro. *Mol. Reprod. Dev.* 86: 1531–1547.
- [4] Barkalina, N., Charalambous, C., Jones, C., et al. (2014). Nanotechnology in reproductive medicine: emerging applications of nanomaterials. *Nanomedicine.* 10: 921–938.
- [5] Yuan, J., Duan, R., Yang, H., et al. (2012). Detection of serum human epididymis secretory protein 4 in patients with ovarian cancer using a label-free biosensor based on localized surface plasmon resonance. *Int. J. Nanomedicine.* 7: 2921–2928.
- [6] Thaxton, C. S., Elghanian, R., Thomas, A. D., et al. (2009). Nanoparticle-based bio-barcode assay redefines "undetectable" PSA and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106: 18437–18442.
- [7] Sillerud L. O. (2016). Quantitative [Fe]MRI of PSMA-targeted SPIONs specifically discriminates among prostate tumor cell types based on their PSMA expression levels. *Int. J. Nanomedicine.* 11: 357–371.
- [8] Zhou, Z., Wang, L., Chi, X., et al. (2013). Engineered iron-oxide-based nanoparticles as enhanced T1 contrast agents for efficient tumor imaging. *ACS nano.* 7: 3287–3296.
- [9] Engelberth, S. A., Hempel, N. y Bergkvist, M. (2017). Cationic dendritic starch as a vehicle for photodynamic therapy and siRNA co-delivery. *J. Photochem. Photobiol. B.* 168: 185–192.
- [10] Lee, H. J., Lee, H. J., Lee, J. M., et al. (2012). Ultrasmall superparamagnetic iron oxides enhanced MR imaging in rats with experimentally induced endometriosis. *Magn. Reson. Imaging.* 30: 860–868.
- [11] Liu, Q., Ma, P., Liu, L., et al. (2017). Evaluation of PLGA containing anti-CTLA4 inhibited endometriosis progression by regulating CD4+CD25+Treg cells in peritoneal fluid of mouse endometriosis model. *Eur. J. Pharm. Sci.* 96: 542–550.
- [12] Zhao, M. D., Cheng, J. L., Yan, J. J., et al. (2016). Hyaluronic acid reagent functional chitosan-PEI conjugate with AQP2-siRNA suppressed endometriotic lesion formation. *Int. J. Nanomedicine.* 11: 1323–1336.
- [13] Ali, H., Kilic, G., Vincent, K., et al. (2013). Nanomedicine for uterine leiomyoma therapy. *Ther. Deliv.* 4: 161–175.
- [14] Orłowski, P., Tomaszewska, E., Gniadek, M., et al. (2014). Tannic acid modified silver nanoparticles show antiviral activity in herpes simplex virus type 2 infection. *PloS one.* 9: e104113.
- [15] Mishra, M. K., Kotta, K., Hali, M., et al. (2011). PAMAM dendrimer-azithromycin conjugate nanodevices for the treatment of Chlamydia trachomatis infections. *Nanomedicine.* 7: 935–944.
- [16] Barkalina, N., Jones, C. y Coward, K. (2014). Mesoporous silica nanoparticles: a potential targeted delivery vector for reproductive biology?. *Nanomedicine (Lond.).* 9: 557–560.
- [17] Falchi, L., Khalil, W. A., Hassan, M., et al. (2018). Perspectives of nanotechnology in male fertility and sperm function. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 6: 265–269.
- [18] Vidya, R., y Saji, A. (2018). Naked eye detection of infertility based on sperm protamine-induced aggregation of heparin gold nanoparticles. *Anal. Bioanal. Chem.* 410: 3053–3058.
- [19] Nandedkar, T. D., Sagvekar, P., Thakur, B., et al. (2013). Polymeric nanoparticle formulation of octapeptide (NP-OP): in vitro release and in vivo effect in common marmosets, *Callithrix jacchus* Linn. *Indian. J. Exp. Biol.* 51: 1055–1062.

- [20] Naranjo, I. E., Cuzco, L. G., Cepeda, N. G., et al. (2018). Development and Application of Nanoparticles in the Contraception of the New Millennium. *Cienc. Serv. Salud Nutr.* 9: 22-29.
- [21] Belardo, A. (2017). Biología molecular y nuevos avances tecnológicos sobre anticoncepción. *AMAdA.* 14.
- [22] Hu, L. X., Hu, S. F., Rao, M., et al. (2018). Studies of acute and subchronic systemic toxicity associated with a copper/low-density polyethylene nanocomposite intrauterine device. *Int. J. Nanomedicine.* 13: 4913–4926.
- [23] Barchanski, A., Taylor, U., Klein, S., et al. (2011). Golden perspective: application of laser-generated gold nanoparticle conjugates in reproductive biology. *Reprod. Domest. Anim.* 46: 42–52.
- [24] Feugang, J. M., Youngblood, R. C., Greene, J. M., et al. (2012). Application of quantum dot nanoparticles for potential non-invasive bio-imaging of mammalian spermatozoa. *J. Nanobiotechnology.* 10: 45.
- [25] Fynewever, T. L., Agcaoili, E. S., Jacobson, J. D., et al. (2007). In vitro tagging of embryos with nanoparticles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24: 61–65.
- [26] Duch, M., Torras, N., Asami, M. et al. (2020). Tracking intracellular forces and mechanical property changes in mouse one-cell embryo development. *Nat. Mater.*



Miguel Ángel García Brenes. Graduado en Biología por la Universidad de Córdoba y actual estudiante del Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide. Interesado en el estudio de la reproducción y el desarrollo embrionario.



Jonathan Hurtado Carrasco. Graduado en Bioquímica por la Universidad de Extremadura. Actualmente, cursando máster en Biotecnología Sanitaria en la

Universidad Pablo de Olavide. Pasión por la ciencia y por ayudar a los demás, siendo voluntario de Cruz Roja y PRODEAN.

Nanomedicina, un nuevo aliado en la modulación del microbioma

Daniel Nahón Cano

Resumen — El empleo de la nanotecnología presenta un gran número de ventajas que hacen que cada día, la rama relacionada con la salud, la nanomedicina, cobre más importancia. Por su parte, el estudio de la microbiota humana avanza a pasos agigantados, y cada vez se sabe más sobre su relación con un buen estado de salud. Con el fin de mejorar las técnicas empleadas en nanomedicina, actualmente se están estudiando las formas en las que sus componentes clave, las nanopartículas, se relacionan con las bacterias de nuestro organismo. La investigación en esta área del conocimiento puede permitir un abanico de posibilidades inmenso para la nanotecnología, al abrir la puerta a su uso para regular la microbiota a la hora de prevenir enfermedades o mejorar la salud de manera general. Además, ampliar nuestros conocimientos sobre el impacto de la nanotecnología en este componente tan importante de nuestro cuerpo, nos permitirá estudiar con mayor facilidad la seguridad y eficacia de nuevos productos nanotecnológicos dirigidos a su uso en personas.

Palabras Claves — Bactericida, Interacciones nanopartículas-microbiota, Nanomedicina, Nanopartículas probióticas, Microbiota.



1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la microbiota humana se ha relacionado con la salud en innumerables campos, desde las relaciones más intuitivas, como su papel en la obesidad, al formar parte del eje intestino-microbiota-cerebro [1], hasta los descubrimientos más actuales, donde a raíz de la pandemia de COVID-19 se han encontrado indicios que relacionan los pulmones y la respuesta a esta enfermedad con la microbiota [2] o su papel en el desarrollo de distintos tipos de cáncer [3]. Esta gran importancia de lo que se ha considerado el “nuevo órgano” de nuestros cuerpos, ha despertado el interés por su investigación. Un ejemplo de esto es la creación del Proyecto Microbioma Humano, que busca descubrir toda la información posible de este [4]. Debido a esto no es de extrañar que la microbiota haya sido relacionada con el empleo de una de las tecnologías que más en alza se encuentra en la actualidad, la nanotecnología.

2. LA NANOTECNOLOGÍA EN LA SALUD HUMANA

La nanotecnología ha estado presente en la vida de las personas desde hace años, con recubrimientos de pinturas, productos de higiene, textiles, cosméticos, etc. Tal es su impacto que, con el fin de gestionar los avances y riesgos asociados a esta tecnología, se estableció en 2005 el Proyecto sobre Nanotecnologías Emergentes [5].

Las nanopartículas presentan un amplio abanico de posibilidades que pueden ser aprovechadas en beneficio de la salud humana, esto es lo que hoy en día conocemos como nanomedicina, un campo interdisciplinar que agrupa la nanotecnología con la biología y la medicina. De entre todos los avances que se han realizado gracias a la nanotecnología, uno de los más importantes es, sin duda, la búsqueda de tratamientos contra el cáncer. Ya sea ac-

tuando como vehículos de fármacos antitumorales [6], o bien como agentes anticancerígenos [7], las nanopartículas se han posicionado como un tratamiento anticancerígeno alternativo, que no busca sustituir las terapias tradicionales, sino reforzarlas. Por ejemplo, mediante la aplicación de nanopartículas metálicas, se puede realizar un tratamiento basado en la hipertermia, que consiste en inducir la muerte celular por un aumento de la temperatura.

3. MICROBIOTA Y NANOMEDICINA

Conforme se desarrollan nuestros conocimientos sobre la microbiota, aprendemos más y más sobre los efectos que tienen los distintos fármacos que tomamos sobre ella, así como la posible repercusión que esto puede tener en nuestra salud [8]. No obstante, la información que existe sobre este tema es aún escasa, y cuando hablamos de las interacciones entre la microbiota y la nanomedicina, esta relación es aún más desconocida. Debido a la importancia de la microbiota, estudiar las relaciones que se forman entre los microorganismos que lo forman y las nanopartículas empleadas para el tratamiento de enfermedades es de gran importancia.

3.1. Cómo interaccionan las nanopartículas con los microorganismos

Para entender cómo afectan las nanopartículas a nuestra microbiota debemos conocer primero qué propiedades de estos materiales tienen un papel importante a la hora de establecer estas interacciones, y a las que por tanto, debemos prestar mayor atención cuando diseñemos nanopartículas con este fin.

➤ *El tamaño:* el tamaño de una nanopartícula es la prin-

principal característica que debemos cuidar a la hora de sintetizar estos materiales, ya que de este dependerán muchas otras propiedades y comportamientos de las nanopartículas. Precisamente por esto se suelen emplear compuestos estabilizantes durante la síntesis de nanopartículas, que eviten que estas agreguen y aumenten demasiado su tamaño, precipitando. Las diferencias en las propiedades de las nanopartículas en función de su tamaño son también el principal problema existente a la hora de elaborar una legislación adecuada para el empleo de esta tecnología.

- *Superficie específica:* el aumento de la superficie específica al disminuir el tamaño hace que aumente la superficie de contacto total de las nanopartículas, lo que genera un mayor grado de interacción [9].
- *La carga de superficie:* la carga de la superficie de las nanopartículas juega un papel importante en la interacción, ya que las bacterias presentan una membrana con carga negativa. Contrario a lo que puede parecer, se ha demostrado que nanopartículas poliméricas con una superficie con carga negativa son capaces de unirse de manera más eficiente a las bacterias que las cargadas positivamente [10].
- *El recubrimiento de las nanopartículas:* una de las propiedades más importantes e interesantes de las nanopartículas es la capacidad de funcionalizarlas mediante la unión de distintos grupos químicos y moléculas a su superficie. Por supuesto, todas las moléculas que se encuentren recubriendo una nanopartícula participarán en la interacción con los microorganismos de la flora intestinal.
- *La composición de la nanopartícula:* la propia naturaleza de la nanopartícula afectará a cómo interacciona con la microbiota. Por ejemplo, se sabe que las nanopartículas de plata presentan un efecto antimicrobiano [11]. Se cree que esto ocurre debido a que actúan creando poros en la membrana de las bacterias, lo que resulta fatal para estas [12]. Otras nanopartículas, como las de dióxido de titanio, pueden perjudicar a la microbiota al inducir en esta un aumento del estrés oxidativo [13], algo que también se ha demostrado que ocurre con las nanopartículas de plata [14].

Estos factores son solo algunos de los que participan en la interacción entre estos materiales nanométricos y las bacterias de la microbiota. Existen otros factores a tener en cuenta, como la biodisponibilidad de las nanopartículas en las distintas microbiotas del cuerpo, o la propia composición de esta microbiota, pero estos son algunos de los de mayor importancia debido a que se deben definir a la hora de diseñar las nanopartículas que se van a emplear.

3.2. Uso de nanopartículas para modificar la microbiota

De igual forma que se emplean las nanopartículas para transportar medicamentos hacia sus respectivas zonas de acción, el uso de esta tecnología nos permitiría suministrar, de manera más efectiva, compuestos dirigidos a modificar la microbiota, y no solo en el intestino, sino también en órganos como los pulmones, por ejemplo, mediante aerosoles.

Un ejemplo lo encontramos en el uso de nanopartículas derivadas de compuestos naturales. En los experimentos realizados por Zhang et al. [15], se demuestra que nanopartículas derivadas de distintos alimentos, como el jengibre, contienen microARNs que influyen en la microbiota. Estas nanopartículas, obtenidas a partir de varios procesos de purificación de un extracto de estos alimentos, reciben el nombre de *plant-derived exosome-like nanoparticles* (ELNs), y son producidas naturalmente para facilitar la comunicación entre células, así como modular la respuesta inmune. En este trabajo se observó que las ELNs procedentes del jengibre presentan una distribución de tamaño entre 100 y 1000nm, cerca del límite de lo que puede considerarse como nanopartículas, y un potencial zeta de alrededor de -40mV. Estas nanopartículas son capaces de interactuar con las bacterias de la microbiota, liberando los compuestos que contienen en su interior (sobretudo ARNs), y regulando así el crecimiento de distintas especies de microorganismos por encima de otras cuando se administran de manera oral. Este ejemplo demuestra la capacidad de las nanopartículas de actuar como vehículos de distintos compuestos, algo que podemos aprovechar para diseñar nanopartículas que contengan fármacos que modifiquen la población bacteriana de nuestra microbiota, por ejemplo, encapsulando prebióticos, que son fibras especializadas de origen vegetal capaces de modificar las poblaciones del microbioma, favoreciendo el crecimiento de ciertas especies por encima de otras.

De forma similar, las nanopartículas pueden ejercer un efecto modulador de la microbiota por sí mismas, independientemente de los compuestos que porten. Para ello podemos aprovechar la capacidad de ciertas nanopartículas de ejercer una actividad antibiótica. Este es el caso de las nanopartículas de plata mencionadas anteriormente, empleadas en numerosos productos debido a su capacidad bactericida. Si aprovechamos estas cualidades para interactuar con las poblaciones de la microbiota, podríamos eliminar microorganismos cuyo sobrecrecimiento esté relacionado con el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, se ha relacionado el aumento de bacterias productoras de butirato en la composición bacteriana del intestino, con un aumento en el riesgo de sufrir resistencia a insulina, y por tanto, diabetes tipo 2 [16]. Sin embargo, las nanopartículas de plata no sirven por sí mismas como un antibiótico selectivo, ya que son capaces de afectar a todo tipo de bacterias con las que interactúen. Para poder emplearlas como una herramienta moduladora del microbioma, primero deben ser funcionalizadas, mediante la adición de moléculas capaces de dirigirlas hacia los microorganismos que nos interesa eliminar, provocando el menor daño posible a las bacterias favorables que habitan en el organismo. Como ejemplo de esta aproximación, encontramos el estudio realizado por Kim et al [17], donde se sintetizaron nanopartículas de plata de unos 20nm de diámetro mediante reducción de nitrato de plata por borohidruro de sodio y citrato trisódico [18]. Tras esto, las nanopartículas se funcionalizaron mediante la conjugación con un dominio de unión a pared bacteriana. Estos dominios de unión a pared bacteriana o CBDs (de sus

siglas en inglés, cell-wall binding domain) son dominios proteicos capaces de reconocer la envuelta de ciertas poblaciones específicas de bacterias. De esta manera, podemos seleccionar qué CBDs incluir en las nanopartículas para dirigir las hacia las poblaciones específicas que queremos eliminar. A continuación se incluye una representación esquemática del proceso de síntesis de las nanopartículas (figura 1), así como una imagen de las nanopartículas de plata conjugadas con un dominio de unión a pared bacteriana (figura 2).

Los resultados observados al aplicar estas partículas a

cultivos bacterianos mostraron gran efectividad del efecto antimicrobiano, pero además, lo más importante es la alta especificidad que permite el uso de esta técnica de direccionamiento. El empleo de distintos dominios de unión a pared bacteriana habilitaría la posibilidad de realizar tratamientos preventivos altamente específicos contra ciertas estirpes de microorganismos que comiencen a proliferar de manera anormal en la microbiota, ayudando a prevenir el desarrollo de enfermedades en las que esta juega un papel importante, como la diabetes.

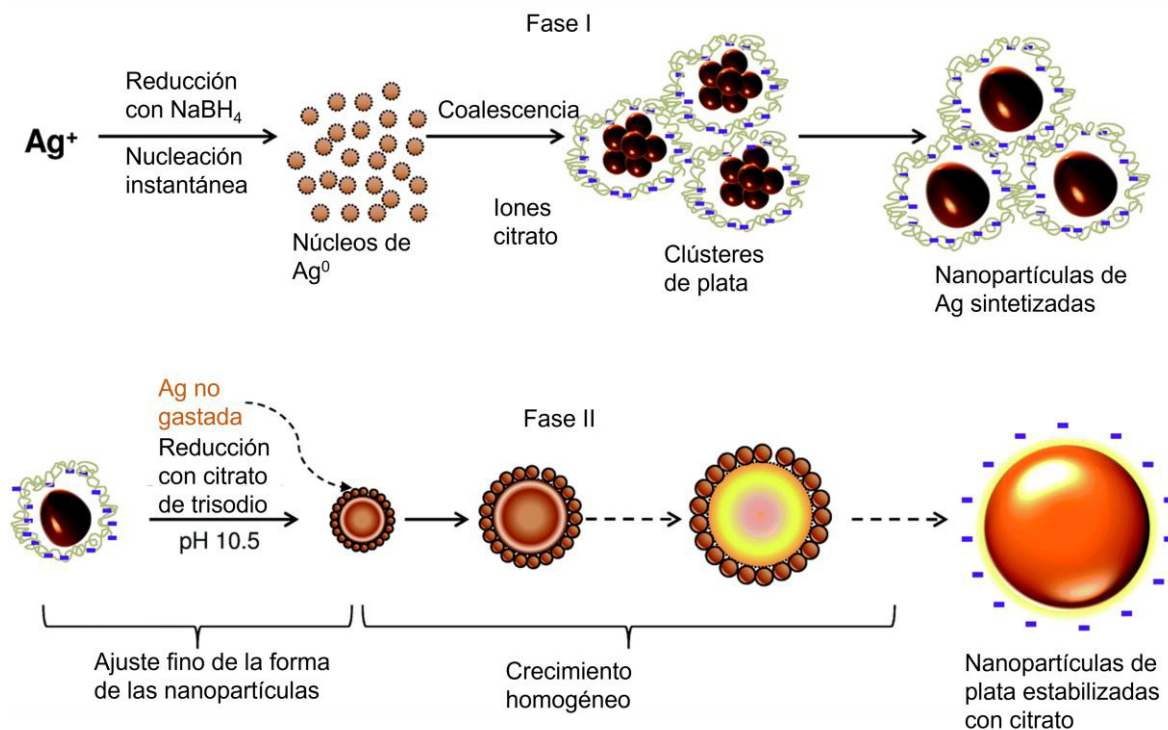


Fig. 1. Representación esquemática del proceso de síntesis de nanopartículas de plata por correducción de nitrato de plata con borohidruro de sodio y citrato de trisodio. Adaptada de Agnihotri et al. [18]

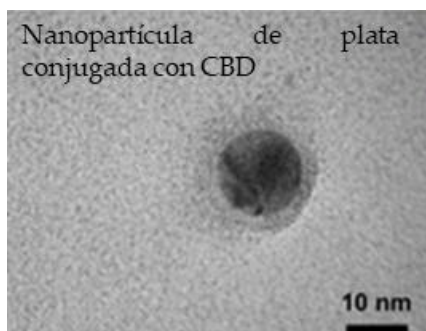


Fig. 2. Imagen de microscopía electrónica de transmisión de una nanopartícula de plata unida a dominios de unión a pared bacteriana (CBDs). Adaptada de Kim et al. [17]

Esto son algunos ejemplos específicos del empleo de nanopartículas para modular la microbiota, pero las posibilidades de empleo son muy numerosas. En la figura 3 podemos ver distintas aproximaciones del uso de nanopartículas para combatir microorganismos asociados al

desarrollo de distintos tipos de cáncer. Se trata de un ejemplo concreto que se refiere al cáncer, pero podemos emplear estas mismas aproximaciones para tratar otras enfermedades asociadas a un desbalance de la microbiota, o incluso como tratamiento preventivo antes de que se desarrolle la enfermedad, independientemente de la población de microorganismos que queremos modular, gracias a técnicas de direccionamiento tan eficaces como las que hemos visto antes con el ejemplo de las CBDs.

4. CONCLUSIONES

La nanotecnología es un campo que se encuentra en alza en la actualidad, por tanto, debemos aprovechar las numerosas ventajas que puede proporcionarnos a la hora de mejorar la salud humana. Las nanopartículas han demostrado ser grandes candidatos para su empleo como vehículos de fármacos, por tanto, no es de extrañar que actualmente estén surgiendo estudios que busquen emplearlas para modular la microbiota. Tanto si se emplean por sí solas, como si se utilizan para permitir que distin-

tos fármacos interactúen de manera más eficiente con la microbiota, su posible uso en el mantenimiento de un correcto balance de las poblaciones de microorganismos que viven en nuestro cuerpo es innegable. Si somos capaces de conseguir integrar la nanotecnología y nuestros conocimientos sobre la microbiota, podremos prevenir y tratar numerosas enfermedades de una manera sencilla y eficaz.

Por otro lado, es importante no olvidar que, aunque la nanotecnología esté probándose como una herramienta muy fiable a la hora de prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas, siempre debemos tener en cuenta que los cambios en la población bacteriana de la microbiota pueden afectar negativamente otros aspectos

de nuestra salud. Por tanto, es importante que el empleo de esta tecnología vaya acompañado de un mayor grado de comprensión del papel de la microbiota en la salud humana.

Como hemos visto, las nanopartículas tienen un gran potencial para actuar como herramientas a la hora de modular el microbioma, tanto para favorecer el crecimiento de bacterias saludables de nuestra microbiota, como para eliminar las bacterias perjudiciales, capaces de generarnos enfermedades de distinto tipo, por lo que no es de extrañar que con el tiempo comiencen a emplearse terapias basadas en esta tecnología con mayor frecuencia, conforme estas terapias se vayan aprobando y poniendo a punto para su uso.

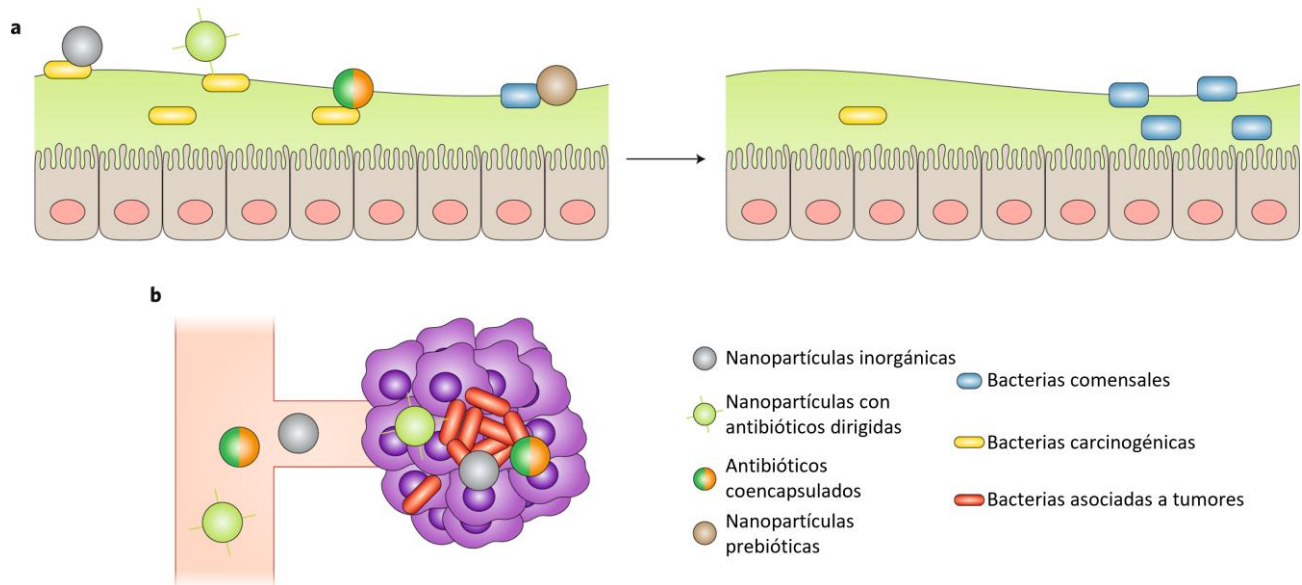


Fig. 3. Esquema con las distintas aproximaciones basadas en nanopartículas para combatir las bacterias asociadas al desarrollo de cáncer. Adaptada de Song et al. [3]

10.1080/10717544.2022.2058645.

REFERENCIAS

- [1] C. Torres-Fuentes, H. Schellekens, T. G. Dinan, and J. F. Cryan, "The microbiota-gut-brain axis in obesity," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, no. 10, pp. 747–756, Oct. 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4.
- [2] B. Vestad et al., "Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations," *J Intern Med*, vol. 291, no. 6, Jun. 2022, doi: 10.1111/JOIM.13458.
- [3] W. Song, A. C. Anselmo, and L. Huang, "Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy," *Nature Nanotechnology* 2019 14:12, vol. 14, no. 12, pp. 1093–1103, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41565-019-0589-5.
- [4] P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight, and J. I. Gordon, "The Human Microbiome Project," *Nature* 2007 449:7164, vol. 449, no. 7164, pp. 804–810, Oct. 2007, doi: 10.1038/nature06244.
- [5] "Nanotechnology - Project on Emerging Nanotechnologies." <http://nanotechproject.tech/> (accessed May 12, 2022).
- [6] S. Bhattacharya, M. M. Anjum, and K. K. Patel, "Gemcitabine cationic polymeric nanoparticles against ovarian cancer: formulation, characterization, and targeted drug delivery," *Drug Deliv*, vol. 29, no. 1, pp. 1060–1074, Dec. 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2058645.
- [7] J. J. Xu, W. C. Zhang, Y. W. Guo, X. Y. Chen, and Y. N. Zhang, "Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment," *Drug Delivery*, vol. 29, no. 1, p. 664, 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2039804.
- [8] A. Vich Vila et al., "Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota," *Nature Communications* 2020 11:1, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
- [9] O. Yamamoto, "Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide," *International Journal of Inorganic Materials*, vol. 3, no. 7, pp. 643–646, Nov. 2001, doi: 10.1016/S1466-6049(01)00197-0.
- [10] D. Westmeier et al., "Nanoparticle binding attenuates the pathobiology of gastric cancer-associated *Helicobacter pylori*," *Nanoscale*, vol. 10, no. 3, pp. 1453–1463, Jan. 2018, doi: 10.1039/C7NR06573F.
- [11] T. Bruna, F. Maldonado-Bravo, P. Jara, and N. Caro, "Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 13, Jul. 2021, doi: 10.3390/IJMS22137202.
- [12] I. Sondi and B. Salopek-Sondi, "Silver nanoparticles as anti-

icrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 275, no. 1, pp. 177–182, Jul. 2004, doi: 10.1016/J.JCIS.2004.02.012.

[13] L. Brunet, D. Y. Lyon, E. M. Hotze, P. J. J. Alvarez, and M. R. Wiesner, "Comparative photoactivity and antibacterial properties of C60 fullerenes and titanium dioxide nanoparticles," *Environmental Science and Technology*, vol. 43, no. 12, pp. 4355–4360, Jun. 2009, doi: 10.1021/ES803093T/SUPPL_FILE/ES803093T_SI_001.PDF.

[14] O. Choi and Z. Hu, "Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria," *Environmental Science and Technology*, vol. 42, no. 12, pp. 4583–4588, Jun. 2008, doi: 10.1021/ES703238H/SUPPL_FILE/ES703238H-FILE002.PDF.

[15] Y. Teng et al., "Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota," *Cell Host Microbe*, vol. 24, no. 5, pp. 637–652.e8, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.CHOM.2018.10.001.

[16] Z. Chen et al., "Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes With Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis From Population Studies," *JAMA Network Open*, vol. 4, no. 7, pp. e2118811–e2118811, Jul. 2021, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.18811.

[17] D. Kim et al., "Selective Killing of Pathogenic Bacteria by Antimicrobial Silver Nanoparticle - Cell Wall Binding Domain Conjugates," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 10, no. 16, pp. 13317–13324, Apr. 2018, doi: 10.1021/ACSAMI.8B00181/SUPPL_FILE/AM8B00181_SI_001.PDF.

[18] S. Agnihotri, S. Mukherji, and S. Mukherji, "Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy," *RSC Advances*, vol. 4, no. 8, pp. 3974–3983, Dec. 2013, doi: 10.1039/C3RA44507K.



Daniel Nahón Cano, nacido en La Línea de la Concepción, Cádiz. Se graduó en Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide en 2021, y actualmente se encuentra cursando el primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria en la misma universidad.

Permafrost y Cambio Climático

Adrián Perera Bonaño

Resumen— Estudios recientes demuestran que el cambio climático y el aumento de la temperatura están afectando a la estabilidad y mantenimiento del Permafrost, produciendo su degradación a largo plazo, cambiando la estructura de los suelos, la composición iónica y las aguas de estos. Tanto la degradación profunda, además de otros fenómenos como el Thermokarst, están liberando elementos previamente retenidos o dirigidos a otras zonas, sobre nuevas zonas. De esta forma se han encontrado cambios en la composición de fosfatos y nitratos, juntos con otros elementos como Ni, Mn, Al, Hg y Pb. En este artículo se hará una breve discusión sobre cuáles son los principales mecanismos de degradación del Permafrost y cuál es la contribución de la degradación al daño sobre los ecosistemas del planeta.

Palabras Claves— Permafrost, Cambio Climático, Fosfatos y Nitratos, Thermokarst, Suelo, Ecosistemas.

1. INTRODUCCIÓN

El Permafrost se define como suelo (incluido el hielo, material orgánico y aire/gas) que permanece en o por debajo de 0 °C durante al menos dos años consecutivos [1]. La mayoría de las áreas de Permafrost experimentan deshielo estacional, durante el cual la temperatura de la superficie del suelo se eleva por encima de 0 °C. La capa del suelo que se descongela estacionalmente se denomina "capa activa" (ALT) [2] ya que la temperatura y estado del agua en ella permiten la actividad biológica, en mayor medida, que en las zonas congeladas. La estructura del Permafrost se puede considerar semitemporal y su degradación se produce parcialmente debido a eventos de cambios microclimáticos [3]. Sin embargo, en las últimas décadas el Permafrost, debido al aumento de la temperatura media atmosférica, ha sufrido cambios, como el resto de la criosfera global [4], que han generado alteraciones en sus ciclos normales [5].

2. EFECTOS DE LA DESCONGELACIÓN SOBRE LOS SUELOS Y AGUAS

2.1. Degradación Profunda

Normalmente el Permafrost actúa como un acuitardo, soportando la capa freática y aumentando la humectación de los suelos. El deshielo del Permafrost, a través del crecimiento del Talik (Figura 1) y una mayor permeabilidad del material parcialmente congelado produce cambios en la conectividad hidrológica de una cuenca y afecta a las tasas y cantidades de flujo a lo largo de los diferentes caminos que puede encontrar el agua no retenida, cambiando la estructura del suelo [6].

De esta forma uno de los impactos del Permafrost más cercanos a la superficie sería el aumento del grosor de la capa activa, que ha sido demostrado que ha aumentado a gran escala a lo largo del planeta con el cambio climático [7].

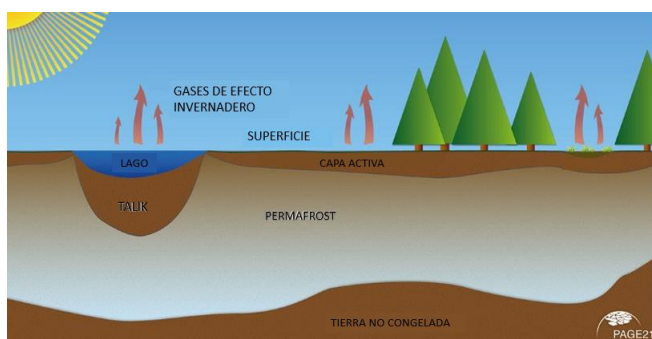


Fig. 1. Estructura general del Permafrost, adaptada de [8].

El aumento del grosor de la capa activa puede exponer a zonas recientemente descongeladas a aguas superficiales aumentando los flujos químicos de los estratos expuestos [9]. Esto puede llegar a producir desplazamientos en sistemas dominados por aguas superficiales a sistemas dominados por aguas altamente mineralizadas provenientes de sustratos inferiores [10].

De esta forma algunas investigaciones ya han demostrado como el aumento de compuestos como Ca^{2+} , Mg^{2+} , SO_4^{2-} y Na^+ en suelos pueden ser atribuidos a la degradación del Permafrost y el aumento del contacto con aguas superficiales y suelos de aguas altamente mineralizadas (Figura 2) [11].

2.2. Thermokars

El calentamiento del Permafrost y el crecimiento de la ALT puede provocar un refuerzo rápido del efecto en cadena de la descongelación de suelos helados, pudiendo llegar a causar Thermokars. Este término hace referencia al conjunto de procesos que involucran el descenso y, normalmente, colapso de la superficie (Figura 3) por el exceso de tierra descongelada y porosa [12].

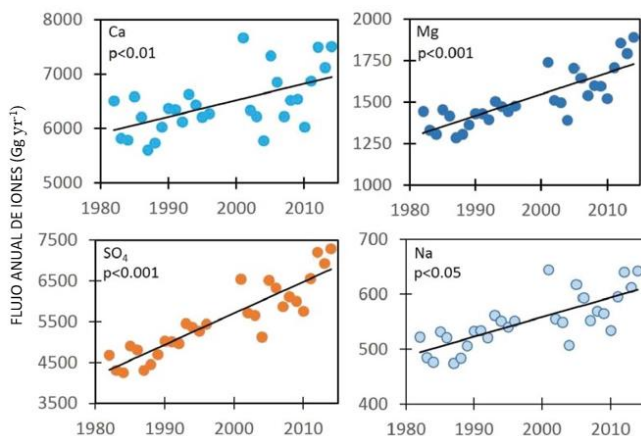


Fig. 2. Aumento en los flujos anuales de iones en el río Yukon adaptado de [6], [11].

Entre los efectos del Thermokarst generalmente encontramos el cambio de los caminos del agua en la superficie debido a la facilitación del movimiento de sedimentos y solutos, que previamente se encontraban secuestrados en el suelo congelado [13]. Además, aunque los efectos suelen ser locales en muchos casos, el cambio de flujos de aguas por cambios rápidos y repentinos, en tiempos cortos, puede llegar a producir efectos en zonas de gran tamaño [12], [14].

Se sabe que los efectos de los derrumbes y deslizamientos causados por el Thermokarst pueden modificar enormemente las concentraciones de iones de las aguas superficiales. La liberación de iones por Thermokarst puede ser de varios ordenes de magnitud superior a los niveles comunes de las aguas, debido a la liberación de materiales solubles previamente secuestrados en la tierra helada. Este fenómeno ha sido estudiado en todo el planeta [6].

Entre los efectos del Thermokarst encontramos también la liberación de Si, N y P. Por ejemplo se han documentado acumulaciones de P en hundimientos de la superficie en zonas activas de descongelación del Permafrost [15].

2.3. Efectos sobre la vida

El deshielo del Permafrost puede aumentar considerablemente transporte de NO_3^- debido a la aparición de nuevos canales profundos que hacen que las aguas que antes pasaban por las zonas activas de la superficie ahora encuentren desvíos a más profundidad. La actividad microbológica principal se encuentra en la ALT, de esta forma los compuestos como los nitritos y nitratos ahora lixivian o se transportan sin necesidad de ponerse en contacto con esta capa activa, haciendo que los procesos de nitrificación y desnitrificación vean su actividad alterada [16]. Por tanto las aguas superficiales cercanas a zonas con Permafrost en estado de descongelación contengan mayor concentración de estos compuestos [17]. Esto sumado a la liberación de los compuestos nitrogenados acumulados en el Permafrost, pueden resultar en un aumento masivo de los niveles de nitrógeno en suelos y aguas, afectando a las plantas y microorganismos de las zonas [18].

Además, los suelos congelados de las tundras contienen unas de las reservas de carbono orgánico más grandes de la Tierra. El descongelamiento de este permafrost puede liberar grandes cantidades de carbono a los lagos y suelos circumpolares, induciendo el crecimiento de la microbiota heterotrófica y desestabilizando las poblaciones microbianas y los ecosistemas. Sin embargo los efectos sobre los organismos superiores de las cadenas tróficas son, a día de hoy, impredecible [19].

3. CONCLUSIÓN

El deshielo del Permafrost causa desde pequeños desajustes en los niveles de iones, hasta colapso del suelo y cambios radicales en los patrones de movimiento del agua. Aunque a día de hoy sus efectos sobre el suelo y el agua son difíciles de predecir, la gran cantidad de estudios en los últimos años han permitido anticipar y conocer el estado de los suelos y aguas en las zonas de Permafrost en descongelación de nuestro planeta. Sin embargo los efectos sobre los seres vivos de esta descongelación y alteración de las fracciones inertes del suelo y el agua están aun muy lejos de poder predecirse.

Los estudios actuales alertan sobre los efectos del rápido deshielo del Permafrost sobre la vida. Si sumamos los efectos conjuntos de la liberación de contaminantes de origen antropológico [20] y el aumento del nitrógeno en las aguas con la liberación de otros compuestos como los fosfatos o los silicatos procedente del Permafrost [21] podemos encontrarnos frente a escenarios increíblemente complejos de pronosticar que pueden producir desde eutrofizaciones de grandes masas de agua [22] a un gran desplazamiento de las especies que habitan las zonas afectadas [23], transformando estos ecosistemas, tal y como los conocemos, radicalmente.

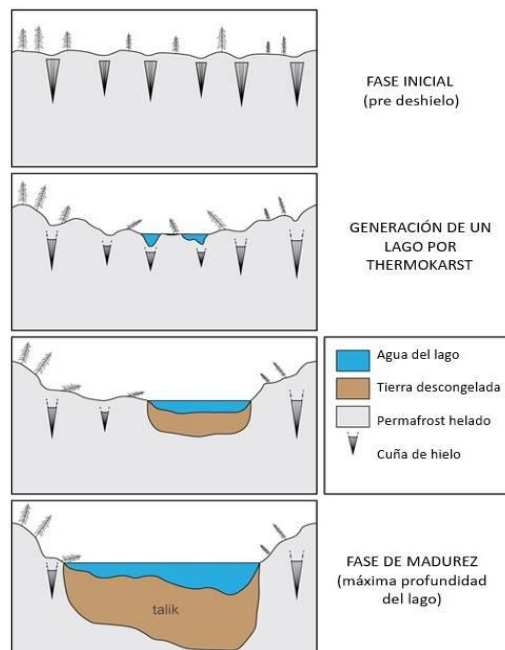


Fig. 3. Aparición y efectos físicos del Thermokarst por descongelamiento del Permafrost sobre la superficie, adaptada de [24].



Adrián Perera Bonaño recibió el título de Bioquímica por la Universidad de Sevilla y Málaga en 2021, y se encuentra actualmente realizando el Máster en biotecnología Ambiental, Industrial y de Alimentos por la Universidad Pablo de Olavide. Ha participado como alumno interno en los departamentos de Ecología y Fisiología vegetal de la Universidad de Sevilla. Su interés como investigador se centra en buscar soluciones a problemas ambientales desde una perspectiva biotecnológica, centrándose en el estudio de plantas, algas y cambio climático.

REFERENCIAS

- [1] S. Muller, *Permafrost; or, Permanently frozen ground and related engineering problems*. Ann Arbor: J.W. Edwards, 1947.
- [2] S. Harris *et al.*, "National Research Glossary of Permafrost and Related Ground-Ice Terms," 1988.
- [3] P. J. Williams and M. W. Smith, "The Frozen Earth: Fundamentals of Geocryology," *The Frozen Earth*, Oct. 1989, doi: 10.1017/CBO9780511564437.
- [4] A. G. Fountain, J. L. Campbell, E. A. G. Schuur, S. E. Stammerjohn, M. W. Williams, and H. W. Ducklow, "The Disappearing Cryosphere: Impacts and Ecosystem Responses to Rapid Cryosphere Loss," *Bioscience*, vol. 62, no. 4, pp. 405–415, Apr. 2012, doi: 10.1525/BIO.2012.62.4.11.
- [5] J. Hansen and M. Sato, "Regional climate change and national responsibilities," *Environ. Res. Lett.*, vol. 11, no. 3, p. 034009, Mar. 2016, doi: 10.1088/1748-9326/11/3/034009.
- [6] N. Colombo *et al.*, "Review: Impacts of permafrost degradation on inorganic chemistry of surface fresh water," *Glob. Planet. Change*, vol. 162, no. November 2017, pp. 69–83, 2018, doi: 10.1016/j.gloplacha.2017.11.017.
- [7] J. Akerman and M. Johansson, "Thawing Permafrost and Thicker Active Layers in Sub-arctic Sweden Article in Permafrost and Periglacial Processes · Monitoring and Assessment of the Arctic View project," 2008, doi: 10.1002/ppp.626.
- [8] Julia Hager, "The black gold, permafrost and a piece of hope | Polarjournal," 2020. [Online]. Available: <https://polarjournal.ch/en/2020/06/23/the-black-gold-permafrost-and-a-piece-of-hope/>. [Accessed: 10-Jun-2022].
- [9] K. Keller, J. D. Blum, and G. W. Kling, "Stream geochemistry as an indicator of increasing permafrost thaw depth in an arctic watershed," *Chem. Geol.*, vol. 273, no. 1–2, pp. 76–81, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.CHEMGEO.2010.02.013.
- [10] K. E. Frey, J. W. McClelland, R. M. Holmes, and L. G. Smith, "Impacts of climate warming and permafrost thaw on the riverine transport of nitrogen and phosphorus to the Kara Sea," *J. Geophys. Res. Biogeosciences*, vol. 112, no. G4, pp. 4–58, Dec. 2007, doi: 10.1029/2006JG000369.
- [11] R. C. Toohey, N. M. Herman-Mercer, P. F. Schuster, E. A. Muttter, and J. C. Koch, "Multidecadal increases in the Yukon River Basin of chemical fluxes as indicators of changing flowpaths, groundwater, and permafrost," *Geophys. Res. Lett.*, vol. 43, no. 23, pp. 12,120–12,130, Dec. 2016, doi: 10.1002/2016GL070817.
- [12] S. V. Kokelj *et al.*, "Thawing of massive ground ice in mega slumps drives increases in stream sediment and solute flux across a range of watershed scales," *J. Geophys. Res. Earth Surf.*, vol. 118, no. 2, pp. 681–692, Jun. 2013, doi: 10.1002/JGRF.20063.
- [13] M. N. Gooseff, A. Balsler, W. B. Bowden, and J. B. Jones, "Effects of hillslope thermokarst in Northern Alaska," *Eos (Washington. DC.)*, vol. 90, no. 4, pp. 29–30, Jan. 2009, doi: 10.1029/2009EO040001.
- [14] R. M. Manasypov, O. S. Pokrovsky, S. N. Kirpotin, and L. S. Shirokova, "Thermokarst lake waters across the permafrost zones of western Siberia," *Cryosphere*, vol. 8, no. 4, pp. 1177–1193, Jul. 2014, doi: 10.5194/TC-8-1177-2014.
- [15] S. V. Loiko *et al.*, "Abrupt permafrost collapse enhances organic carbon, CO₂, nutrient and metal release into surface waters," *Chem. Geol.*, vol. 471, pp. 153–165, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.CHEMGEO.2017.10.002.
- [16] T. K. Harms and J. B. Jones, "Thaw depth determines reaction and transport of inorganic nitrogen in valley bottom permafrost soils," *Glob. Chang. Biol.*, vol. 18, no. 9, pp. 2958–2968, Sep. 2012, doi: 10.1111/J.1365-2486.2012.02731.X.
- [17] J. B. Jones, K. C. Petrone, J. C. Finlay, L. D. Hinzman, and W. R. Bolton, "Nitrogen loss from watersheds of interior Alaska underlain with discontinuous permafrost," *Geophys. Res. Lett.*, vol. 32, no. 2, pp. 1–4, Jan. 2005, doi: 10.1029/2004GL021734.
- [18] K. C. Petrone *et al.*, "Seasonal export of carbon, nitrogen, and major solutes from Alaskan catchments with discontinuous permafrost," *J. Geophys. Res. Biogeosciences*, vol. 111, no. G2, p. 2020, Jun. 2006, doi: 10.1029/2005JG000055.
- [19] M. Wauthy and M. Rautio, "Permafrost thaw stimulates primary producers but has a moderate effect on primary consumers in subarctic ponds," *Ecosphere*, vol. 11, no. 6, p. e03099, Jun. 2020, doi: 10.1002/ECS2.3099.
- [20] L. Che and L. Wan, "Water Quality Analysis and Evaluation of Eutrophication in a Swamp Wetland in the Permafrost Region of the Lesser Khingan Mountains, China," *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2021 1082, vol. 108, no. 2, pp. 234–242, Aug. 2021, doi: 10.1007/S00128-021-03359-5.
- [21] K. E. Frey and J. W. McClelland, "Impacts of permafrost degradation on arctic river biogeochemistry," *Hydrol. Process.*, vol. 23, no. 1, pp. 169–182, 2009, doi: 10.1002/HYP.7196.
- [22] P. Ayala-Borda, C. Lovejoy, M. Power, and M. Rautio, "Evidence of eutrophication in arctic lakes," *Arct. Sci.*, vol. 7, no. 4, pp. 859–871, 2021, doi: 10.1139/AS-2020-0033/SUPPL_FILE/AS-2020-0033SUPPLA.DOCX.
- [23] J. R. Thienpont *et al.*, "Biological responses to permafrost thaw slumping in Canadian Arctic lakes," *Freshw. Biol.*, vol. 58, no. 2, pp. 337–353, Feb. 2013, doi: 10.1111/FWB.12061.
- [24] F. Bouchard *et al.*, "Paleolimnology of thermokarst lakes: a window into permafrost landscape evolution1," <https://doi.org/10.1139/as-2016-0022>, vol. 3, no. 2, pp. 91–117, Jun. 2016, doi: 10.1139/AS-2016-0022.

Los ftalatos en el medio: cómo llegan a los ambientes naturales, qué provocan y cómo se degradan

Paloma Cabezas Blanco

Resumen—Los ftalatos son compuestos químicos presentes en objetos hechos de PVC y otros productos de uso diario. Son considerados contaminantes ambientales y están relacionados con problemas de salud muy graves en los seres humanos y en cualquier animal que esté expuesto a ellos. Conocer de dónde vienen, cómo se acumulan y cuáles son las vías de degradación en la naturaleza son pasos clave para buscar soluciones a la contaminación por este compuesto.

Palabras Claves— Ftalatos, Medio ambiente, Comportamiento químico, Contaminación, Plásticos.

1. INTRODUCCIÓN

Para poder desarrollar soluciones con respecto a los contaminantes ambientales es imprescindible conocer su naturaleza, cómo llegan al medio y cuáles son las vías de degradación [1].

Los ftalatos, también conocidos como ésteres de anhídrido ftálico o ésteres de ftalato [2] son unos compuestos aromáticos que se usan en la industria como plastificantes para la producción de PVC (policloruro de vinilo), aunque cada vez más se emplean también en productos de cosmética, adhesivos, insecticidas, etc. Se trata de derivados ésteres alquilo o dialquilo y, debido a su estructura química (Figura 1), se comportan como compuestos disruptores endocrinos (EDCs por sus siglas en inglés) [1][3]. Los EDCs son compuestos que, debido a su similitud con la estructura de las hormonas de los organismos expuestos a ellos, alteran el metabolismo y, con ello, los procesos de desarrollo, reproducción, crecimiento, etc. [4]. De hecho, de todos los EDCs que pueden encontrarse en un ecosistema, los ftalatos son los más abundantes [5]. La exposición a ftalatos, además, se asocia a cáncer de mama o de testículos, entre otras patologías [3].

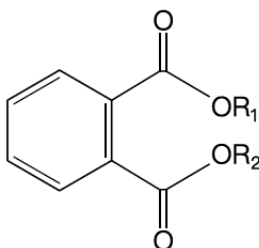


Figura 1: estructura general de los ftalatos. Los radicales R_1 y R_2 son grupos alquilos y/o arilos, pudiendo ser el mismo o diferentes. Figura adaptada de la referencia [3].

Los ftalatos no se encuentran unidos covalentemente a la matriz del polímero del que forman parte (Figura 2), por

lo que esto les permite migrar fácilmente a la superficie de este y, de aquí, al medio ambiente mediante distintos mecanismos físicos y químicos. Una vez en el medio sufren una serie de transformaciones químicas que dependen, a su vez, de las condiciones físicas y químicas del ambiente y de sus propiedades [6].

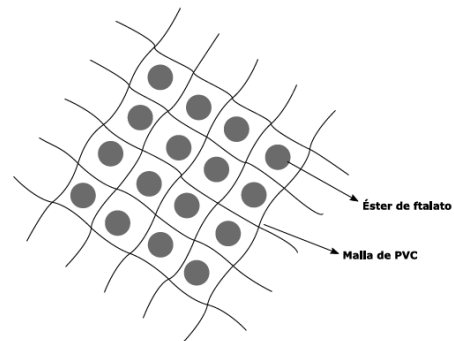


Figura 2: representación de las moléculas de ftalato dentro de la matriz del polímero de PVC. Figura adaptada de la referencia [7].

Es por esto que los seres humanos de todo el mundo se encuentran altamente expuestos a estos compuestos. La principal fuente de exposición es la comida debido al contacto que esta tiene con los envoltorios, aunque el agua e incluso las transfusiones de sangre (las bolsas de transfusión contienen ftalatos) también se consideran principales causantes de la entrada de los ftalatos al cuerpo humano [2]. Además de la ingestión, la inhalación es otra forma de entrada de este compuesto al organismo, llegando a entrar en los pulmones de una persona una media de 332 ng/kg/día de ftalatos [3].

Las principales vías abióticas para su degradación son la hidrólisis y la fotodegradación, aunque en condiciones naturales las tasas de estos fenómenos son bastante bajas (desde meses hasta miles de años en algunos casos) [1]. Para mejorar el proceso se pueden usar catalizadores y promover la fotocatalisis con TiO_2 , aunque la degradación biótica sigue siendo la más rápida, barata y respetuosa con el medio ambiente [8]. La intervención de los

microorganismos en esta problemática es un arma de doble filo porque, aunque muchos tienen la capacidad de degradar el tóxico, también muchos son los responsables de su liberación al medio al degradar la matriz del polímero que los contiene. Es importante tener en cuenta que las bacterias y hongos que consumen plástico no tienen por qué ser los mismos que consumen los contaminantes que liberan de esta degradación a la hora de estudiar y aplicar este tipo de biorremediación [7].

Aun así, a la hora de estudiar el proceso de degradación de este contaminante, no se puede obviar ninguna de las dos vías, ya que las rutas biótica y la abiótica llegan a interactuar de forma que los productos de una pueden inhibir a la otra o generarse compuestos tóxicos a los que hay que prestar atención [3].

2. PRESENCIA EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS AMBIENTALES

Debido a la lenta liberación de los ftalatos del plástico del que empiezan formando parte, estos se acumulan en grandes cantidades en los ambientes naturales [1]. Además, sus características fisicoquímicas son las responsables de que esta acumulación perdure mucho en el tiempo, debido a que se asocian fuertemente a las partículas del aire, el agua y el sedimento [7].

2.1. Atmósfera

Se cree que la atmósfera es la "puerta principal" de entrada de los ftalatos al medio ambiente, emitiéndose en forma gaseosa o en forma de vapor, y siendo adsorbidas por partículas del aire. La temperatura está relacionada inversamente con la concentración de ftalatos en la atmósfera, es decir, en épocas frías se detecta más concentración que en las calurosas. Una de las razones que pueden explicar este fenómeno es que en verano hay más horas de luz y los ftalatos sufren reacciones fotoquímicas que reducen su presencia, [1], por lo que, aunque se encuentren en altas cantidades, su tiempo de vida en este compartimento ambiental es relativamente corto [5]. Aun así, la presencia de ftalatos en la atmósfera no constituye un peligro como tal (salvo por las altas concentraciones que puede haber dentro de las casas o edificios, en los que al respirarlos puede entrar una cantidad significativa en las vías respiratorias [9]), sino su transferencia al siguiente compartimento ambiental: el agua [1].

Los ftalatos se concentran más en la atmósfera en zonas urbanas debido a que proceden de la quema de residuos, procesos industriales y el tratamiento de aguas residuales, entre otros. Además, pudiendo presentarse en forma de aerosol y en forma gaseosa, es en esta última la forma en la que con más abundancia se encuentran [5].

2.2. Agua dulce

Los ftalatos presentes en la atmósfera pasan a los cuerpos de agua dulce (ríos, lagos y sedimentos) a través de la lluvia, y su dispersión dependerá de que el contaminante esté presente en la atmósfera en forma de vapor y no de gas, ya que en forma gaseosa son adsorbidos directamente por las partículas de la atmósfera, mientras

que la forma en vapor acaba formando parte de las nubes y, más tarde, de la lluvia. Si la atmósfera es la "puerta" al ambiente, el agua dulce es el "camino", ya que se considera la principal causa de dispersión del contaminante debido a todas las relaciones que tiene este compartimento ambiental con el resto gracias al ciclo del agua. La diferencia entre estaciones depende del clima, es decir, de en qué momento del año se producen más precipitaciones. Por otro lado, se ha observado que en zonas urbanas la concentración es mucho mayor que en las rurales debido a su origen antropogénico [1].

La OMS (Organización Mundial de la Salud) y la UE (Unión Europea) establecieron en 2004 que la concentración máxima de ftalatos que se podía encontrar en agua potable era de 8 µg/L, aunque en algunas zonas del mundo este límite se supera en varios órdenes de magnitud, como ocurre en Taiwán, donde se ha llegado a alcanzar una concentración de 172 µg/L [3].

Existe poca literatura acerca de la eliminación de ftalatos en las plantas de tratamiento de agua potable, que se basa en procesos de filtración, coagulación, biodegradación aeróbica, ebullición, cloración y ozonación, llegando a eliminar algunos tipos de ftalatos hasta el 99%, aunque en otros solo se llega al 79% [3]. Por otro lado, en las plantas de tratamiento de aguas residuales de Norteamérica se ha observado que la concentración media de ftalatos es del 49,5 µg/L y, en Europa, del 51,8 µg/L, aunque en España y Francia llegan a triplicarse estos datos. La razón de esto se desconoce, aunque se baraja la posibilidad de que procedan de aguas residuales industriales tratadas de forma insuficiente [5].

En aguas subterráneas, la presencia de ftalatos está relacionada con la lixiviación de vertederos, así como con el alcantarillado [3].

2.3. Suelos

Los suelos pueden considerarse la "meta" de los ftalatos, y es que, al ser poco solubles en agua, su presencia en aguas dulces es solo pasajera hasta llegar a substratos sólidos. Los suelos más afectados por la contaminación por ftalatos son los agrícolas, por una parte, por el uso de tuberías de PVC y lonas y, por otra, por la aplicación de lodos de depuradoras como estimulantes para recuperar el suelo. En China, además, se asocia al uso de fertilizantes [1].

3. TRANSFORMACIÓN Y DEGRADACIÓN

Los ftalatos se pueden degradar tanto de forma biótica como abiótica, siendo más frecuente y eficiente la biótica [7].

3.1. Degradación Abiótica

Los estudios realizados en laboratorio simulando las condiciones ambientales para que ocurra la degradación abiótica de los ftalatos demuestran que esta vía es mucho más lenta que la biótica, aunque existe poca literatura sobre la degradación en medios naturales [6].

➤ **Hidrólisis:** ocurre en dos pasos (Figura 4). Primero interviene una molécula de agua y se forma un monoéster y un residuo de alcohol (R₁-OH). Después interviene una segunda molécula de agua y se libera el

ácido ftálico del segundo residuo de alcohol ($R_2\text{-OH}$), que va unido al anillo de fenilo. El proceso suele ir mediado por iones metálicos, ácidos, bases, etc. [6][7]. La velocidad del proceso es inversamente proporcional a la longitud de la cadena del ftalato, e incluso a veces el proceso queda incompleto [10].

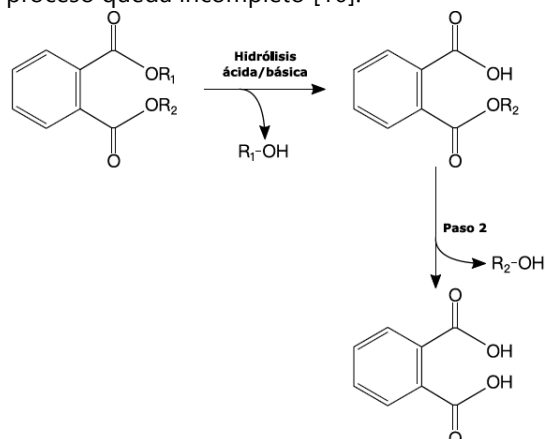


Figura 4: representación gráfica de la hidrólisis de una molécula de ftalato. Figura adaptada de la referencia [7].

- **Degradación fotolítica:** proceso natural que puede darse en medios acuáticos y/o en fases gaseosas. La luz ultravioleta (290 – 400 nm) rompe los enlaces covalentes de la molécula, que puede llegar directamente a esta (fase gaseosa) o atravesando la columna de agua. En el segundo caso, se producen ROS (especies reactivas del oxígeno, como los radicales hidroxilos), que reaccionan con el ftalato y rompe su estructura [6][7], pero es más frecuente que ocurra en fase gaseosa porque hay más exposición a la radiación, haciendo que, en comparación, la acuosa sea muy lenta [10].
- **Degradación fotocatalítica:** puede ocurrir de dos formas distintas. En una de ellas se da una ozonación directa con moléculas de ozono (O_3); en la otra, ocurre una oxidación en un radical mediante la intervención de radicales libres hidroxilo (OH^*) [6]. Este proceso se puede acelerar en el laboratorio empleando catalizadores como el TiO_2 o el Fe^{2+} [7], así como aplicando radiación ultravioleta en la ozonación [6].

3.2. Degradación Biótica

Al no ser un compuesto que no estuvo presente en la naturaleza hasta que el ser humano empezó a usarlo y producirlo en masa, algunos organismos han encontrado en los ftalatos un nuevo nicho ecológico para su desarrollo, evolucionando su metabolismo para poder consumirlos, ya sea por cuenta propia o participando en un cometabolismo con otro organismo. Algunos, incluso, pueden usarlos como única fuente de carbono [7].

La importancia de conocer los procesos degradativos bióticos reside, en parte, en la necesidad de poder adaptar las plantas de tratamiento de aguas a este fenómeno, debido a la alta presencia de este contaminante en el medio acuático, tanto en el residual como en el destinado

al consumo humano [5].

La mayor parte de los estudios se han realizado *ex situ* y empleando un consorcio conocido de microorganismos, aunque también existen estudios *in situ*, sobre todo de hongos [7].

- **Degradación aeróbica:** actualmente se conocen muchos géneros de bacterias y algunos de hongos que pueden degradar ftalatos, la mayoría de las cuales son aeróbicas. Aunque a escala de laboratorio la mayoría de los estudios que se hacen se llevan a cabo con cultivos puros de los organismos, lo cierto es que la completa degradación de un ftalato requiere la intervención de distintas especies de microbios, es decir, el proceso de degradación biótica es sinérgico, y solo unas pocas especies son capaces de llevar a cabo el proceso entero de principio a fin, que por otra parte se ve afectado por las condiciones ambientales [1]. Por ejemplo, en los vertederos, donde se pueden alcanzar temperaturas de hasta 70 °C, la actividad biológica se reduce e incluso se detiene [6]. Otros factores que afectan a la degradación microbiana de los ftalatos es la concentración de bacterias, el pH o la concentración inicial de ftalato [1].

El mecanismo general es una hidroxilación [3], y existen diferencias metabólicas entre las bacterias Gram-negativas y las Gram-positivas. También se ha descrito una vía alternativa para los ftalatos de cadena larga, que pueden degradarse vía β -oxidación, aunque a mayor longitud menor es la biodegradabilidad de este [1].

- **Degradación anaeróbica:** también existen especies anaeróbicas con capacidad para biodegradar ftalatos. Las principales son las metanógenas y las reductoras de sulfato y, aunque algunos autores sostienen que este proceso también debe ser sintrófico, la realidad es que es difícil aislar bacterias anaeróbicas sintróficas que sean buenas candidatas para poder confirmar estas hipótesis que, además, es difícil sostener porque el proceso es mucho más lento que en la biodegradación aeróbica. En este caso, los ftalatos de cadena larga también son más difíciles de degradar que los de cadena corta [1].

La vía principal es la de-esterificación, aunque se conoce menos de la ruta y de otras posibles vías debido a la dificultad para cultivar estas bacterias [1].

4. CONCLUSIONES

Los ftalatos son compuestos altamente tóxicos porque interfieren con el correcto funcionamiento del sistema endocrino en los animales. Por sus características fisicoquímicas, no solo llegan fácilmente al medio natural, sino que también se acumulan en gran cantidad porque su degradación abiótica es lenta. Algunos microorganismos tienen la capacidad de biodegradar estos compuestos, sobre todo los aeróbicos. Los beneficios de la degradación biótica es que es respetuosa con el medio ambiente y mucho más eficiente que la abiótica, por lo que los recursos

y la investigación se centran más en esta vía. Aun así, el estudio de los procesos fisicoquímicos es crucial para comprender el comportamiento de los tóxicos y encontrar soluciones más favorables, por lo que es importante tenerlos presentes a la hora de desarrollar soluciones ante esta problemática.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a Manuel Fernández-Moreno su ayuda con las figuras de este artículo.

REFERENCIAS

- [1] D. W. Gao and Z. D. Wen, "Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes," *Science of the Total Environment*, vol. 541. Elsevier, pp. 986–1001, Jan. 15, 2016. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.148.
- [2] M. Abtahi *et al.*, "Health risk of phthalates in water environment: Occurrence in water resources, bottled water, and tap water, and burden of disease from exposure through drinking water in tehran, Iran," *Environmental Research*, vol. 173, pp. 469–479, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.envres.2019.03.071.
- [3] K. M. Gani, V. K. Tyagi, and A. A. Kazmi, "Occurrence of phthalates in aquatic environment and their removal during wastewater treatment processes: a review," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 24, no. 21, pp. 17267–17284, Jul. 2017, doi: 10.1007/s11356-017-9182-3.
- [4] A. Paredes and L. Oropesa, "Compuestos disruptores endocrinos como inductores de procesos de estrés oxidativo en organismos acuáticos."
- [5] A. Bergé, M. Cladière, J. Gasperi, A. Coursimault, B. Tassin, and R. Moilleron, "Meta-analysis of environmental contamination by phthalates," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 20, no. 11, pp. 8057–8076, Nov. 2013. doi: 10.1007/s11356-013-1982-5.
- [6] J. Huang, P. N. Nkrumah, Y. Li, and G. Appiah-Sefah, "Chemical behavior of phthalates under abiotic conditions in landfills," *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 224, pp. 39–52, 2013, doi: 10.1007/978-1-4614-5882-1_2.
- [7] S. Benjamin, S. Pradeep, M. Sarath Josh, S. Kumar, and E. Masai, "A monograph on the remediation of hazardous phthalates," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 298. Elsevier, pp. 58–72, Nov. 05, 2015. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.05.004.
- [8] M. Boll, R. Geiger, M. Junghare, and B. Schink, "Microbial degradation of phthalates: biochemistry and environmental implications," *Environmental Microbiology Reports*, vol. 12, no. 1. Wiley-Blackwell, pp. 3–15, Feb. 01, 2020. doi: 10.1111/1758-2229.12787.
- [9] S. Shi, J. Cao, Y. Zhang, and B. Zhao, "Emissions of Phthalates from Indoor Flat Materials in Chinese Residences," *Environmental Science and Technology*, vol. 52, no. 22, pp. 13166–13173, Nov. 2018, doi: 10.1021/acs.est.8b03580.
- [10] Y. Zhang, Y. Jiao, Z. Li, Y. Tao, and Y. Yang, "Hazards of phthalates (PAEs) exposure: A review of aquatic animal toxicology studies," *Science of the Total Environment*, vol. 771. Elsevier B.V., Jun. 01, 2021. doi:

10.1016/j.scitotenv.2021.145418.



Paloma Cabezas Blanco recibió el título de Bióloga por la Universidad de Sevilla en 2021. Durante el Grado fue Alumna Interna del Departamento de Biología Vegetal y Ecología en la Universidad de Sevilla, primero del Área de Ecofisiología Vegetal y después de Ecología. Ha sido redactora de la revista de divulgación

Hidden Nature desde 2018. Actualmente se encuentra cursando el Máster de Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria de la Universidad Pablo de Olavide.

Viltolarsen y la Distrofia Muscular de Duchenne

Ignacio González Ruiz, Sara Ortega Cubero

Resumen—Este fármaco consiste en un oligonucleótido antisentido de morfolino fosforodiamidato, que se emplea en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Este compuesto se basa en la terapia de omisión del exón, permitiendo que se obtenga una proteína funcional, aunque el ARN mensajero no contenga todos los exones de la proteína normal.

Palabras Claves— DMD, mutación, distrofina, fármaco, dosis, oligonucleótido antisentido.

1. LA ENFERMEDAD: Distrofia Muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un grave trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y que es causado por mutaciones en el gen de la distrofina.

La **distrofina** es una proteína de 470 kDa, la cual contiene 3685 aminoácidos, y cuyo ARN mensajero está formado por 79 exones. Esta proteína se localiza justo debajo de la membrana de las fibras musculares, y posee un papel imprescindible para la estabilización de las proteínas de la membrana y las proteínas citosólicas de las células musculares [1].

Esta enfermedad se debe a mutaciones que, en su mayoría, (alrededor del 68%), son deleciones en el gen, que provocan la interrupción del marco abierto de lectura, impidiendo formar una proteína de distrofina funcional [2]. Esto va a provocar en el paciente una pérdida gradual de tejido y de la función muscular, que le va a llevar finalmente a la muerte.

Esta enfermedad afecta a uno de cada 5000 niños recién nacidos, siendo los síntomas observables entre las edades de 1 a 3 años [3].

2. Investigación

La investigación que ha llevado al descubrimiento de este fármaco se realizó en Japón, por el centro de Neurología y Psiquiatría de este país, y por la Nippon Shinyaku Co. Ltd. En el ensayo en Fase II, se probó que el viltolarsen en dosis bajas, que correspondían a 40 mg de medicamento por cada kilogramo de peso corporal, elevó en un promedio la producción de distrofina de 0,3 a 5,7% con respecto a la producción normal, y en dosis altas, que correspondían a 80 mg/kg, la elevó en un promedio de 0,6 a 5,9% [3].

Esto quiere decir que de las 3 terapias posibles que hay para el tratamiento de esta enfermedad, el fármaco Viltolarsen es que el que produce un mayor aumento en la producción de distrofina.

TABLA 1.

COMPARATIVA DE LOS 3 FÁRMACOS EXISTENTES PARA LA Distrofia Muscular de Duchenne.

Terapia	Base (% de Normal)	Producción de distrofina (% Normal)
Eteplirsen	0,08	0,93
Golodirsen	0,095	1,019
Viltolarsen	0,3 (dosis de 40 mg/kg) 0,6 (dosis de 80 mg/kg)	5,7 (dosis de 40 mg/kg) 5,9 (dosis de 80 mg/kg)

En esta tabla se exponen los 3 fármacos que hay actualmente como tratamiento a esta enfermedad, con sus porcentajes de mejora en la producción de distrofina [3].

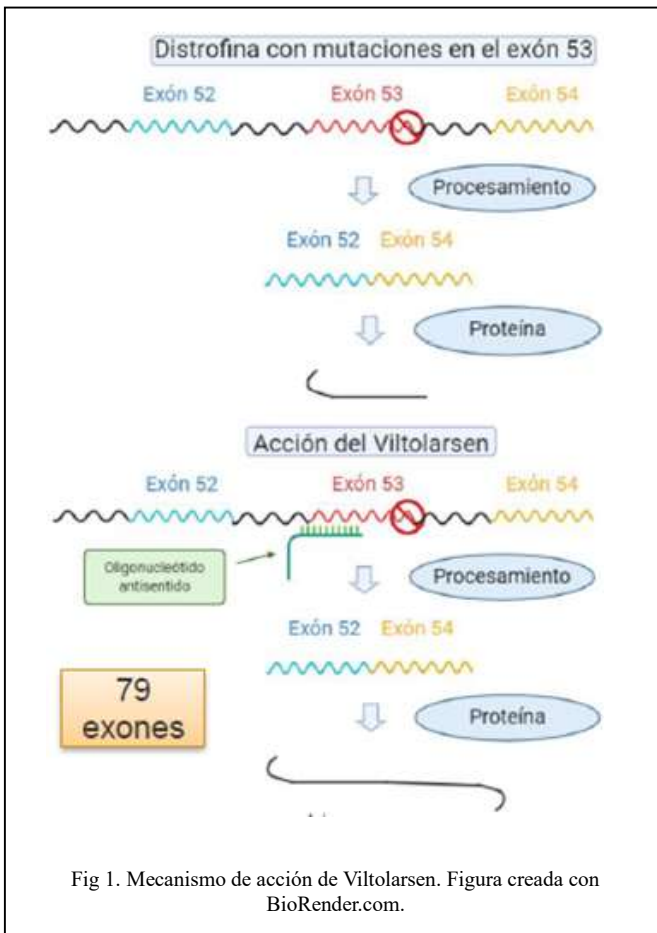
Aunque aún no se establecido la máxima dosis que es tolerada por el ser humano, pudiendo unas dosis más altas afectar a los resultados.

3. Mecanismo de acción

Este fármaco se basa en la terapia de omisión del exón, ya que, para obtener la proteína de la distrofina funcional, no es necesario los 79 exones del gen [3].

Cuando el gen de la distrofina posee una mutación en el gen 53, y se sintetiza el RNA mensajero, al traducirse se va a producir un cambio en la pauta abierta de lectura, que hará que la proteína no se sintetice completamente, sintetizándose solo la proteína con un extremo, y haciendo que no sea funcional. Esto se debe a que la proteína de la distrofina requiere los 2 extremos para ser funcional, y poder unirse tanto a las proteínas citosólicas como a las proteínas de la membrana celular.

Cuando se trata con Viltolarsen, este oligonucleótido se une al exón 53 del precursor de RNA mensajero de la proteína distrofina, permitiendo la omisión de este exón en específico cuando se produce el procesamiento del ARNm [2]. De esta manera, se puede recuperar el marco abierto de lectura, pudiendo saltar el exón que modificaba este marco, y obteniendo una proteína con los 2 extremos funcionales que se unirá tanto a las proteínas citosólicas como las transmembranas.

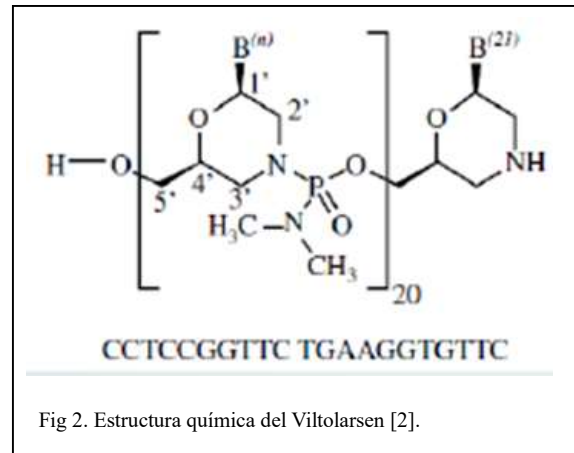


4. Tratamiento Adecuado

Para maximizar el beneficio de este tipo de terapias es necesario realizar pruebas para conocer la mutación puntual que afecta al gen de la distrofina, ya que, dependiendo de la mutación, será más eficaz utilizar un fármaco u otro.

Es importante un tratamiento temprano para esta enfermedad, ya que la terapia de omisión del exón retarda la progresión de la enfermedad, pero no puede restaurar el músculo que ya se ha perdido. Solo se puede regenerar el tejido muscular a etapas muy tempranas, pero cuando la enfermedad progresa, las fibras musculares se van a ir reemplazando por tejido conectivo adiposo o fibroso. Por ese motivo, es importante comenzar el tratamiento lo antes posible, que es antes de los 7 años, para poder restaurar la distrofina lo antes posible, y que no se dañe demasiado el músculo [4].

La dosis recomendada es de 80 mg/kg de peso corporal una vez a la semana, tanto en niños como en adultos, administrándose como una infusión intravenosa durante 60 minutos [5].



5. Precauciones a tener en cuenta

Los efectos adversos más comunes observados son tos, nasofaringitis, vómitos, diarrea e infección en las vías respiratorias [2].

Los parámetros farmacocinéticos mostraron que este fármaco se excreta mayoritariamente por la orina, expulsándolo principalmente 24 horas después de su administración [1].

Una de las precauciones que hay que tener en cuenta es la toxicidad renal, ya que se pudo observar la presencia de esta toxicidad en animales y en humanos tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido. Aunque no se ha observado en los estudios clínicos, se recomienda hacer revisiones para comprobar el buen funcionamiento de los riñones de los pacientes que sigan este tratamiento [5].

Aún no hay datos suficientes en humanos o en animales para poder evaluar el riesgo asociado en Viltolarsen en una situación de embarazo o en un periodo de lactancia [5].

6. Limitaciones del fármaco

Este tipo de terapias están aún lejos de ser una cura para la enfermedad. Algunas de las limitaciones que podemos destacar son:

- La aplicabilidad.
- La dificultad de obtener modelos celulares y animales apropiados. Aunque en esto se está solventando gracias a la obtención de los modelos humanizados y de modelos animales generados por CRISPR.
- A veces no son muy útiles por la diferencia de patrones de mutación y secuencias de genes entre humanos y animales [6].

7. CONCLUSIONES

Este fármaco aún hay que estudiarlo más a fondo y experimentar más, para conocer mejor sus posibles efectos adversos o su mejor dosis efectiva. Es importante que se

investigue en este tipo de enfermedades, y se siga apoyando la investigación para generar más medicamentos huérfanos, los cuales no son rentables en el ámbito financiero para la industria farmacéutica, por su reducido grupo de pacientes, pero ayudan a esa pequeña parte de la población a tener una vida más larga y digna.

REFERENCIAS

- [1] H. Komaki *et al.*, “Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study,” *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, vol. 7, no. 12, pp. 2393–2408, Dec. 2020, doi: 10.1002/acn3.51235.
- [2] S. Dhillon, “Viltolarsen: First Approval,” *Drugs*, vol. 80, no. 10, pp. 1027–1031, 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01339-3.
- [3] O. Sheikh and T. Yokota, “Advances in genetic characterization and genotype–phenotype correlation of duchenne and becker muscular dystrophy in the personalized medicine era,” *J. Pers. Med.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3390/jpm10030111.
- [4] P. R. Clemens *et al.*, “Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: A phase 2 randomized clinical trial,” *JAMA Neurol.*, vol. 77, no. 8, pp. 982–991, Aug. 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1264.
- [5] A. Oligonucleotides, “AHFS® first Release™,” vol. XX, no. Xx, pp. 1–2, 2020.
- [6] R. Maruyama and T. Yokota, “Molecular diagnosis and novel therapies for neuromuscular diseases,” *J. Pers. Med.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–3, 2020, doi: 10.3390/jpm10030129.



Sara Ortega Cubero recibió el título de Técnica Superior de Formación Profesional en Salud Ambiental en 2016, siendo el mejor expediente académico de su promoción. Actualmente es alumna de 3º de Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide.



Ignacio González Ruiz estudiante de tercero del grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Actualmente es alumno interno en el área de Microbiología.

Ciclodextrinas: Estructura y aplicaciones principales

José María González Romero

Resumen—Las ciclodextrinas son pequeñas estructuras glucídicas compuestas por varias piranosas que ciclan en un anillo con forma de cono truncado. Debido a su estructura, tienen gran capacidad solubilizadora y secuestradora de moléculas hidrófobas, por lo que desde su descubrimiento se han usado como excipientes. Sin embargo, las aplicaciones de estos compuestos no se quedan ahí, sino que su habilidad para interactuar y secuestrar otras moléculas, sobre todo colesterol y demás compuestos presentes en las membranas lipídicas, las hacen buenas candidatas para tratar un amplio espectro de enfermedades, en especial, aquellas generadas por la infección de virus con membrana tales como VIH, virus de la Influenza y el actual SARS-CoV-2.

Palabras Claves— Antiviral, ciclodextrina, colesterol, excipiente, virus de membrana.

1. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento en 1891, las ciclodextrinas llamaron la atención de los científicos por su gran capacidad solubilizadora y de encerrar moléculas hidrófobas en su cavidad interna. Estos ciclos de azúcares permiten ser modificados añadiéndoles radicales de todo tipo, y su amplio espectro de actuación les confiere una gran versatilidad. Sin embargo, sus funciones no se limitan a ser excelentes excipientes, sino que recientemente se han descubierto otras muchas nuevas interacciones con otros compuestos, aumentando sus potenciales aplicaciones como antivirales, antiparasíticos e incluso aplicaciones en biomedicina.

2. ESTRUCTURA MOLECULAR

2.1 Estructura y características principales

Las ciclodextrinas (CD) son moléculas resultantes de la degradación del almidón por parte de bacterias alcalófilas pertenecientes al género bacillus mediante la enzima ciclodextrina glicosil transferasa [1],[2]. El resultado de la degradación cristaliza en forma de conos truncados cuya estructura principal consiste en grupos α -D-glucopiranosas unidas por enlace o-glucosídico (1-4) que eventualmente ciclan (Fig. 1). La cavidad interna es directamente proporcio-

nal a la cantidad de glucopiranosas que conforman la CD [3] (entre 6 y 8 moléculas). Los hidrógenos secundarios (aquellos que se encuentran en los carbonos C2 y C3) se orientan hacia el borde ancho del anillo y los hidrógenos primarios (de los carbonos C4 y C5) hacia la apertura estrecha. Es esta disposición lo que le da a las CD sus propiedades de solubilidad y de encapsulación de moléculas hidrofóbicas [4], por lo que desde su descubrimiento se han usado ampliamente como excipientes, permitiendo la solubilización, protección y reducción de efectos adversos de una amplia variedad de fármacos.

Generalmente, con el fin de optimizar su funcionalidad, los hidrógenos primarios son sustituidos formando derivados artificiales que se pueden clasificar en derivados catiónicos, caracterizados por poseer radicales nitrogenados, derivados aniónicos, que suelen tener átomos de oxígeno así como grupos carboxilos, sulfato y fosfato, y derivados no iónicos, con más variedad de radicales [3].

La capacidad de las ciclodextrinas de poder incluir sustituyentes, junto con su variedad de tamaño es lo que les da su gran versatilidad como excipiente.

Las CD son biocompatibles, no generan respuesta inmune, tienen baja toxicidad y son aplicables a tratamientos de uso oral, nasal, pulmonar y cutáneo [5].

2.2 Tipos principales

Las tres principales ciclodextrinas son (Fig. 2):

Alfa-ciclodextrina (α -CD): la alfa-ciclodextrina o ciclohexamilosa está conformada por 6 α -D-glucopiranosas, siendo así la más pequeñas de las tres. Su cavidad interna también es la más pequeña [1], por lo que es más usada como esqueleto principal para solubilizar los compuestos y/o fármacos más pequeños.

Beta-ciclodextrina (β -CD): beta-ciclodextrina o cicloheptamilosa. Compuesta por 7 unidades de α -D-glucopiranosas. Es la estructura más soluble de las tres (0.016M frente a 0.12M y 0.17M de las α -CD y gamma-ciclodextrina (γ -CD), respectivamente [6]), y su cavidad

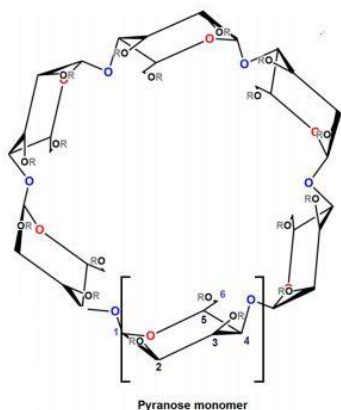


Fig. 1: Estructura principal de una ciclodextrina [1]

interna es la ideal para la mayoría de las moléculas lipídicas de interés, por lo que es ampliamente la más usada como excipiente. Sin embargo, su solubilidad sigue siendo bastante menor que otros azúcares con la misma estructura, por lo que es muy común sustituir sus grupos hidroxilos por porciones más hidrofílicas como el sulfobutil-éter e hidroxipropilos para aumentarla [1].

Gamma-ciclodextrina γ -CD: gamma-ciclodextrina o ciclooctaamilosa. Constituida por 8 piranosas y por consiguiente, la más grande de las tres. Su cavidad interna es muchísimo más grande que las dos anteriores, por lo que será utilizada con fármacos de gran tamaño, aunque su uso es mínimo.

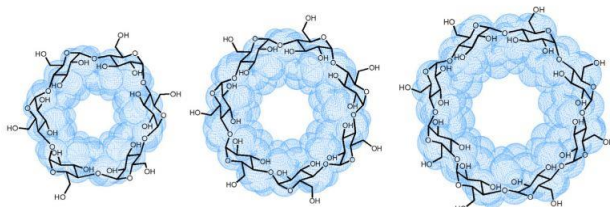


Fig. 2: (de izquierda a derecha) estructura de α -CD, β -CD y γ -CD [3]

Existen otras ciclodextrinas, más concretamente, derivados sintéticos de las mismas, cuyo uso está muy extendido debido a que poseen radicales que les permiten aumentar su solubilidad y su eficacia como excipientes. Las más comunes son la HP- β -CD (hidroxipropil-beta-ciclodextrina), la SBE- β -CD, (sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina) y la M- β -CD (metal-beta-ciclodextrina).

2.3 Formación de complejos de inclusión

En disolución, la interacción entre la CD (pasaremos a llamarla ligando) y la molécula hidrófoba (sustrato), interactúan de forma espontánea formando lo que se conoce como complejo de inclusión [1]. La estabilidad de dicha unión depende en gran medida de la profundidad a la que se inserte el sustrato. Esto se ve influido por el tamaño relativo de la cavidad con respecto al sustrato, el impedimento estérico del mismo y las propiedades fisicoquímicas del sustrato, entre otros factores.

Suponiendo que la estequiometría de la reacción es 1:1 (la más eficiente a nivel de aplicaciones médicas), esta interacción puede ser estudiada con las siguientes ecuaciones (Fig. 3):



$$K_{11} = \frac{[SL]}{[S][L]} \quad (2)$$

Fig. 3: Ecuaciones de equilibrio y de constante de estabilidad de la reacción de la formación del complejo de inclusión [1].

Donde SL es el complejo de inclusión y K_{11} es la constante de estabilidad.

3. ACTIVIDAD ANTIVIRAL

3.1 Uso como excipiente

Las ciclodextrinas se caracterizan fundamentalmente por su alta capacidad para atrapar moléculas hidrófobas en su

cavidad interna [7], por lo que, desde su descubrimiento en el año 1891 [8], se han utilizado ampliamente como excipientes para solubilizar fármacos y reducir sus efectos adversos.

Por ejemplo, el fármaco Ganciclovir, empleado contra citomegalovirus humano (HCMV) posee una muy baja solubilidad, por lo que se administra con β -CD formando un complejo de inclusión [3], que permite aumentar la solubilidad del fármaco y facilitar la entrada de este al organismo.

Por otro lado, el Ribavirin, que se usa para tratar el virus respiratorio sincitial, MEV e incluso hepatitis C, se suministra en conjunto con α -CD. La limitación del uso de este medicamento reside en su toxicidad, pero gracias al uso de la ciclodextrina conseguimos reducir el IC_{50} (50% de la concentración inhibitoria) hasta cinco veces su valor [3], [9]. Además, el complejo tiene una actuación más fuerte que el fármaco independiente.

No solo las ciclodextrinas naturales son usadas como excipientes, sino que también es frecuente el uso de derivados sintéticos para llevar a cabo esta función. El Aciclovir, antiviral de amplio espectro se aplica de forma oral formando complejos con HP- β -CD [3], [10] para facilitar su solubilización y absorción por la superficie mucosa.

3.2 Uso antiviral directo

Conociendo esta propiedad de las ciclodextrinas de atrapar moléculas hidrófobas, éstas pueden secuestrar moléculas lipídicas, sobre todo colesterol [11], de las membranas de los virus que la posean, generando poros e incluso disgregándola por completo [1]. Si conseguimos inutilizar dicha membrana, la partícula viral es incapaz de introducirse en la célula huésped, impidiendo la infección en su etapa más primaria.

Sin embargo, podemos sintetizar derivados artificiales que también actúen bloqueando la entrada del virus, pero sin depender del colesterol de sus membranas [3]. Podemos tomar el esqueleto de la β -CD y añadirle un grupo sulfónico ligado a una cadena alifática de 11C, sintetizando lo que se conoce como ciclodextrina 1 o CD1. Esta ciclodextrina se cree que interactúa con el dominio en forma de loop involucrado en la unión con el receptor de membrana de la glicoproteína B (gB) presente en el virus del herpes simple HSV-2, bloqueando la entrada de este en la célula huésped.

Por lo general, derivados sulfonados de ciclodextrinas son útiles en la lucha contra virus [12], en especial contra virus del herpes simple. Estas CD funcionan contra un amplio espectro de virus de este tipo. No se limitan a bloquear una etapa concreta de su ciclo de vida, sino que los destruyen por completo, siendo en este caso, una solución mucho más eficaz. Su actividad depende en gran medida de la longitud y flexibilidad del radical usado como sustituyente en el esqueleto principal de la CD.

3.3 VIH

La ciclodextrina HP- β -CD es capaz de eliminar las moléculas de colesterol de la membrana de las partículas virales, disgregándola por completo y, por lo tanto,

impidiendo la entrada del virus. Además, esta CD también es capaz de eliminar ciertas moléculas de colesterol de la membrana de la célula huésped [13], haciéndola menos susceptible a ser infectada.

El comportamiento de esta CD ha sido demostrado en ratones, y se ha intentado aplicar este tratamiento al desarrollo de una vacuna, sin éxito. La exposición prolongada al virus (11-47 semanas tras el primer tratamiento) generaba infección a gran escala. Es necesaria una investigación más profunda con el fin de realizar este tratamiento en primates superiores y humanos.

Por otro lado, recientemente, Matasolli FL et al comprobaron que la HP- β -CD reduce la respuesta inflamatoria de células inmunes en cultivo, reduciendo la producción de interleucinas IL-10 y de la citocina TNF- α [14]. Se pretrataron monocitos de pacientes HIV con la CD y más tarde se indujeron dichas células con LPS (inductor de los genes de citocinas e interleucinas). Tras medir la concentración de las diferentes proteínas, se confirma que la CD inhibe a nivel transcripcional las producciones de IL-10 y TNF- α prácticamente en su totalidad y de forma específica, esto es, no altera la producción de otras proteínas de la misma familia.

3.6 SARS-CoV-2

La mayoría de las aplicaciones de las ciclodextrinas en la lucha contra coronavirus se basan en su actividad como excipiente.

El fármaco Nitaxozanida se ha usado de forma tradicional como antiparasítico. Sin embargo, se ha demostrado que tiene actividad antiviral contra SARS-CoV-2, amplificando la ruta de interferones de tipo 1 [15] y, por lo tanto, previniendo la replicación viral. Aplicado junto con β -CD, se forman complejos de inclusión con estequiometría 1:1 [3], siendo esta combinación la más favorable para su administración.

Aplicado junto con hidroxiclороquina, existe una potencial acción sinérgica hipotética [15], pues la hidroxiclороquina actúa mediando la glicosilación del receptor de membrana ACE20 (receptor necesario para la entrada del virus), y reduciendo así su posibilidad de inserción en la célula, además de inhibir la producción de interleucinas IL6 y demás presentes en "cytokines storm".

El Lopinavir es un antirretroviral más comúnmente utilizado contra VIH, pero que también puede usarse contra coronavirus, pues inhibe las proteasas que el virus utiliza para autoprocesar la poliproteína que dará lugar a las diferentes proteínas necesarias para la construcción de la partícula viral [16]. Forma complejos de inclusión de estequiometría 1:1 con γ -CD y HP- β -CD, por lo que serían buenos excipientes para el fármaco.

El fármaco más popular y usado en la lucha contra SARS-CoV-2 puede ser el Remdesivir. Actúa como análogo de la adenosina y compitiendo con el ATP en la formación de RNA viral por la RNA polimerasa dependiente de RNA del virus, provocando el retardo de la terminación de este [17].

Wit et al, comprobaron que la ciclodextrina SBE- β -CD forma complejos de inclusión con el fármaco en una aparente estequiometría 1:1 [18], permitiendo su

administración vía intravenosa. También es remarcable que este complejo resiste a cambios de pH producidos por la adición de NaOH, cuando normalmente estos complejos son sensibles a cambios en el mismo. El complejo puede ser administrado vía parenteral, pero puede generar efectos adversos en el riñón.

Por otro lado, algunos dominios de colesterol de la membrana de las células favorecen la interacción del receptor ACE2 y la proteína S del virus, por lo que eliminar las moléculas de colesterol de los microdominios puede entorpecer su entrada.

M β -CD consigue este efecto al competir con la propia partícula viral por estas zonas ricas en colesterol [19], además de secuestrar dichas moléculas. Una larga exposición propicia la redistribución de estos dominios. Por último, también consigue reducir mínimamente la expresión del receptor ACE2.

Muy recientemente, Stuart et al [20] sintetizaron un tríplex constituido por teofilina unida al transportador espermina por emparejamiento iónico encerrado en una ciclodextrina (β -CD resulta ser la óptima), que actúa como bronquodilatador selectivo en los pulmones en cualquier tipo de emergencia respiratoria. El tríplex consigue duplicar la absorción de teofilina in vivo en ratones tras 20 min posteriores a su administración vía intravenosa. Los mismos datos se repiten in vitro con células A549, durante el mismo periodo de tiempo. La selectividad del complejo evita su absorción en el cerebro y el corazón, donde sus efectos adversos son más comunes y peligrosos.

4. DISCUSIÓN: FUTURAS APLICACIONES

Desde su descubrimiento, las ciclodextrinas se colocaron como uno de los compuestos solubilizadores más eficientes, brillando como excipientes para otros fármacos. Las últimas investigaciones determinan que sus capacidades no se quedan ahí y que pueden usarse como método de lucha directa contra una diversidad importante de patologías, lo que nos lleva a preguntarnos hasta dónde podemos explotar las características de estos azúcares.

Con respecto a su actividad excipiente, la variedad de tamaños de las ciclodextrinas naturales junto con su facilidad para incluir sustituyentes que modifiquen sus características fisicoquímicas les confieren una enorme versatilidad, pudiendo solubilizar, potencialmente, cualquier fármaco, además de reducir sus efectos adversos y ampliar sus vías de administración.

Las recientes investigaciones que buscan nuevas aplicaciones a las ciclodextrinas están encontrando nuevas interacciones con otras moléculas, como el colesterol, que permiten desarrollar nuevas estrategias para tratamientos de diversas patologías. Incluso se ha experimentado usar estos anillos en el desarrollo de vacunas, aunque todavía es necesaria llevar a cabo más investigación.

Lo cierto es que, actualmente, se siguen descubriendo nuevas y potenciales aplicaciones para las ciclodextrinas, por lo que solo futuras investigaciones nos harán una mejor aproximación del potencial de estos azúcares cíclicos.

5. CONCLUSIONES

Las ciclodextrinas ofrecen una enorme versatilidad como excipientes, pues pueden solubilizar potencialmente cualquier fármaco solo con la adición de radicales a su esqueleto principal, además de que son capaces de reducir sus efectos secundarios y toxicidad. Su interacción con componentes de membrana también les confiere una importante actividad antiviral contra virus de membrana, secuestrando colesterol para evitar la entrada en la célula huésped. Recientes investigaciones sacan a la luz nuevas interacciones de estos compuestos, que pueden incluso regular procesos transcripcionales, por lo que sus potenciales usos todavía están por descubrir.

REFERENCIAS

- [1] di Cagno MP. The Potential of Cyclodextrins as Novel Active Pharmaceutical Ingredients: A Short Overview. *Molecules*. 2016 Dec 25;22(1):1. doi: 10.3390/molecules22010001. PMID: 28029138; PMCID: PMC6155938.
- [2] Mora MM, Sánchez KH, Santana RV, Rojas AP, Ramírez HL, Torres-Labandeira JJ. Partial purification and properties of cyclodextrin glycosyltransferase (CGTase) from alkalophilic *Bacillus* species. *Springerplus*. 2012 Dec;1(1):61. doi: 10.1186/2193-1801-1-61. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23420668; PMCID: PMC3568484.
- [3] Garrido PF, Calvelo M, Blanco-González A, Veleiro U, Suárez F, Conde D, Cabezón A, Piñeiro Á, García-Fandino R. The Lord of the NanoRings: Cyclodextrins and the battle against SARS-CoV-2. *Int J Pharm*. 2020 Oct 15;588:119689. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119689. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717282; PMCID: PMC7381410.
- [4] Koźbiał M, Gierycz P. Comparison of Aqueous and 1-Octanol Solubility as well as Liquid-Liquid Distribution of Acyclovir Derivatives and Their Complexes with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *J Solution Chem*. 2013 May;42(4):866-881. doi: 10.1007/s10953-013-9995-8. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23661859; PMCID: PMC3646166.
- [5] Conceição J, Adeoye O, Cabral-Marques HM, Lobo JMS. Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug Discov Today*. 2018 Jun;23(6):1274-1284. doi: 10.1016/j.drudis.2018.04.009. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29689302.
- [6] Jozwiakowski, M.J. & Connors, K.A (1985). Aqueous solubility behavior of three cyclodextrins. *Carbohydrate Research*, 143,51-59. Doi:10.1016/s0008-6215(00)90694-3.
- [7] Braga SS. Cyclodextrins: Emerging Medicines of the New Millennium. *Biomolecules*. 2019 Nov 28;9(12):801. doi: 10.3390/biom9120801. PMID: 31795222; PMCID: PMC6995511.
- [8] Villiers, M.A. Sur la fermentation de la féculé par l'action du ferment butyrique. *C. R. Acad. Sci*. 1891, 112, 69–71.
- [9] Grancher N, Venard V, Kedzierewicz F, Ammerlaan W, Finance C, Muller CP, Le Faou A. Improved antiviral activity in vitro of ribavirin against measles virus after complexation with cyclodextrins. *Antiviral Res*. 2004 Jun;62(3):135-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.01.003. PMID: 15130537.
- [10] Nair AB, Attimarad M, Al-Dhubiab BE, Wadhwa J, Harsha S, Ahmed M. Enhanced oral bioavailability of acyclovir by inclusion complex using hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Drug Deliv*. 2014 Nov;21(7):540-7. doi: 10.3109/10717544.2013.853213. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24215288.
- [11] Nishijo J, Moriyama S, Shiota S. Interactions of cholesterol with cyclodextrins in aqueous solution. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2003 Nov;51(11):1253-7. doi: 10.1248/cpb.51.1253. PMID: 14600368.
- [12] Jones ST, Cagno V, Janecek M, Ortiz D, Gasilova N, Piret J, Gasbarri M, Constant DA, Han Y, Vukovic L, Král P, Kaiser L, Huang S, Kirkegaard K, Boivin G, Stellacci F, Tapparel C. Modified cyclodextrins as broad-spectrum antiviral. *Sci Adv*. 2020 Jan 29;6(5):eaxx9318. Doi: 10.1126/sciadv.aax9318. PMID: 32064341; PMCID: PMC6989148
- [13] Liao Z, Cimaskasy LM, Hampton R, Nguyen DH, Hildreth JE. Lipid rafts and HIV pathogenesis: host membrane cholesterol is required for infection by HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Jul 20;17(11):1009-19. doi: 10.1089/088922201300343690. PMID: 11485618.
- [14] Matassoli FL, Leão IC, Bezerra BB, Pollard RB, Lütjohann D, Hildreth JEK, Arruda LB. Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin Reduces Inflammatory Signaling from Monocytes: Possible Implications for Suppression of HIV Chronic Immune Activation. *mSphere*. 2018 Nov 7;3(6):e00497-18. doi: 10.1128/mSphere.00497-18. PMID: 30404938; PMCID: PMC6222057.
- [15] Padmanabhan, Srivatsan. (2020). Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. 10.13140/RG.2.2.28124.74882.
- [16] Chu, C. M., Cheng, V. C., Hung, I. F., Wong, M. M., Chan, K. H., Chan, K. S., Kao, R. Y., Poon, L. L., Wong, C. L., Guan, Y., Peiris, J. S., Yuen, K. Y., & HKU/UCH SARS Study Group (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- [17] Aleem, A., & Kothadia, J. P. (2020). Remdesivir. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [18] de Wit, E., Feldmann, F., Cronin, J., Jordan, R., Okumura, A., Thomas, T., Scott, D., Cihlar, T., & Feldmann, H. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(12), 6771–6776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
- [19] Glende, J., Schwegmann-Wessels, C., Al-Falah, M., Pfefferle, S., Qu, X., Deng, H., Drosten, C., Naim, H. Y., & Herrler, G. (2008). Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology*, 381(2), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.08.026>
- [20] Sofian, Z. M., Benaouda, F., Wang, J. T., Lu, Y., Barlow, D. J., Royall, P. G., Farag, D. B., Rahman, K. M., Al-Jamal, K. T., Forbes, B., & Jones, S. A. (2020). A Cyclodextrin-Stabilized Spermine-Tagged Drug Triplex that Targets Theophylline to the Lungs Selectively in

Respiratory Emergency. *Advanced therapeutics*, 2000153. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000153>



José María González Romero cursa actualmente el grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

“La enfermedad de las enfermedades”, Inmunodeficiencia variable común

Amor Aláez-Fernández

Resumen— La inmunodeficiencia variable común es la inmunodeficiencia primaria más prevalente, caracterizada por una función defectuosa de las células inmunitarias. Comprende un grupo de trastornos derivados de la disminución de anticuerpos, pero en los que en la mayoría de ocasiones, el origen y causas de la enfermedad permanecen indefinidas. Las manifestaciones clínicas que presenta son muy heterogéneas, destacando las infecciones recurrentes, enfermedades pulmonares crónicas, gastrointestinales y autoinmunes. Por ello, los fármacos necesarios para tratar la enfermedad varían en función de la sintomatología del paciente. La terapia de remplazo con inmunoglobulinas es el tratamiento principal de la enfermedad y suele ir acompañado de otros fármacos como antibióticos, corticoides o inmunosupresores dependiendo del diagnóstico individual. Aunque han sido identificados defectos genéticos causantes de la enfermedad, se sigue sin determinar la causa fundamental de esta inmunodeficiencia en numerosas ocasiones. Es por ello por lo que se está investigando también con otros tratamientos como el trasplante de células madre pero aún queda mucho recorrido científico para conocer con exactitud esta enfermedad.

Palabras Claves— Inmunodeficiencia variable común, Inmunoglobulinas, Enfermedad, Terapia, Anticuerpos, Autoinmunidad, Infecciones, Rituximab.

1. INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común, caracterizada por hipogammaglobulinemia, mayor susceptibilidad a infecciones y respuestas alteradas a las vacunas.

Generalmente es un trastorno distinguido por una función defectuosa de las células B, lo que conduce a la producción deficiente de anticuerpos. Es muy heterogénea con respecto al tipo y niveles de inmunoglobulina reducidos, edad de aparición y etiopatogénesis. Los pacientes suelen presentar niveles reducidos de mínimo dos isotipos de anticuerpos y las mutaciones genéticas asociadas representan tan solo el 20% de los casos de IDCVC aproximadamente [1].

Hay diferentes opciones de tratamiento y áreas de estudio adicional sobre todo en función del cuadro clínico de la enfermedad, pero la terapia con inmonoglobulinas (Ig) sigue siendo el pilar del tratamiento [1].

2. DIAGNÓSTICO

La IDVC afecta aproximadamente a 1 de cada 25000 personas y se diagnostica con mayor frecuencia después de la pubertad, siendo la mayoría entre los 20 y los 45 años de edad. Es importante evitar el diagnóstico tardío de la IDVC, con el fin de evitar más daño en el organismo al presentar un sistema immune defectuoso. [2]

Son muchos los criterios que se siguen para su diagnóstico, siendo los más habituales los revisados de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencia Primaria que podemos observar en la tabla 1.

Generalmente los niveles bajos de dos tipos de inmonoglobulinas junto con una ineficaz respuesta a la vacunación y la presencia de infecciones o manifestaciones autoinmunes son lo que llevan a los médicos a sospechar sobre padecer dicha enfermedad [3].

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO REVISADOS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA PARA IDVC
Mayor susceptibilidad a las infecciones.
Manifestaciones autoinmunes
Enfermedad granulomatosa
Linfoproliferación policlonal inexplicable
Algún miembro de la familia que presente deficiencia de anticuerpos
Disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medidos al menos dos veces; <2 DE de los niveles normales para su edad)
Mala respuesta de anticuerpos a las vacunas (y / o ausencia de isohemaglutininas), es decir, ausencia de niveles protectores a pesar de la vacunación, donde se definió.
Baja concentración de células B de memoria (<70% del valor normal relacionado con la edad)
Números CD4 / μ l: 2-6y <300, 6-12y <250, > 12 y <200
% De CD4 sin tratamiento previo: 2-6 años <25%, 6-16 años <20%, > 16 años <10%
Proliferación de células T ausente
Desórdenes genéticos (ataxia, trastornos metabólicos, anomalías cromosómicas...etc)
Enfermedades infecciosas y trastornos sistémicos

La tabla está adaptada de “Common Variable Immunodeficiency” [1] y “Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency” [4].

3. SINTOMATOLOGÍA

Los pacientes pueden sufrir diferentes manifestaciones clínicas durante su enfermedad [2].

La mayoría de los casos presentan infecciones recurrentes, son susceptibles a fenómenos autoinmunitarios y más propensos a neoplasias malignas.

Aproximadamente el 10-30% de los pacientes desarrollan evidencia clínica de enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa y linfocítica. La diarrea crónica y recurrente

ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes y entre el 20 y 30 % de los pacientes desarrollan manifestaciones autoinmunes, siendo la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTI) y las anemias hemolíticas autoinmunitarias (AIHA) las más comunes [1].

Dentro de los cambios inmunológicos que pueden ocurrir en la IDVC, prevalecen las alteraciones de las células B, aunque también pueden ocurrir cambios o alteraciones en otras células inmunitarias como son las células dendríticas, células T, NK...etc.

4. TRATAMIENTOS Y FÁRMACOS

La inmunodeficiencia variable común puede ser una enfermedad tanto autosómica recesiva como dominante, pero en la mayoría de los casos es una enfermedad esporádica. Las mutaciones genéticas asociadas a la IDVC representan tan solo el 20-25% de los pacientes [1].

Es tanta la heterogeneidad de la enfermedad como los tratamientos aplicados en cada caso, dependiendo de la sintomatología y características clínicas de cada paciente.

Sin embargo, gracias al uso generalizado de reemplazo de inmonoglobulinas, se ha conseguido una reducción de las complicaciones infecciosas y mejora de la supervivencia, habiendo disminuido la mortalidad de los pacientes hasta un 30% [3].

Es cierto que en ocasiones la IDVC desarrolla otras enfermedades autoinmunes. Es entonces cuando lleva asociada muchas otras patologías, lo que ha llevado a intentar identificar tratamientos dirigidos que mejorarán los resultados en los pacientes con IDVC junto autoinmunidad.

4.1. Reemplazo con inmunoglobulinas

Es el tratamiento principal de la IDVC y se logra por vía intravenosa o subcutánea de inmonoglobulinas [5].

De forma general la terapia comienza con la administración de una carga de infusión lenta de inmonoglobulina intravenosa (IGIV) hasta que la tolerancia sea adecuada, seguida de dosis de mantenimiento. En pacientes propensos a las reacciones adversas, la difenhidramina, el acetaminofeno y en ocasiones la hidrocortisona, pueden ser premedicación.

La vía subcutánea es una alternativa opcional en la terapia de mantenimiento (normalmente, semanalmente o cada dos semanas). La dosis inicial de IGIV es de 300 a 600 mg / kg cada tres o cuatro semanas generalmente [2].

4.2. Infecciones bacterianas

Generalmente cuando la IDVC da lugar a infecciones bacterianas activas recurrentes, se tratan con ciclos prolongados de antibióticos. Cuando lo que provocan son infecciones sinopulmonares en ocasiones es frecuente la administración de azitromicina junto con la terapia de reemplazo.

4.3. Transtornos autoinmunitarios

Para combatir con transtornos autoinmunes como pueden ser la trombocitopenia inmune o anemia hemolítica autoinmune, los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea. En casos que son resistentes a los glucocorticoides destaca el uso de rituximab manteniendo el tratamiento con inmonoglobulinas.

A continuación, nos vamos a centrar algunos de los fármacos utilizados para tratar la inmunodeficiencia variable común[7]:

4.4. Ejemplos

- **Flebogamma, Gammagard S/D y Endobulin**

Son soluciones para perfusión que contienen el principio activo inmonoglobulina humana normal (IgIV). Son inmonoglobulinas intravenosas y se usan sobre todo para tratar casos en los que el sistema inmune no actúa correctamente frente a las enfermedades debido a no tener anticuerpos suficientes en sangre o para la cura de determinados transtornos inflamatorios. La dosis y frecuencia de la perfusión varían en función de cada paciente y su administración es por vía intravenosa [6].

Se fabrican a partir de plasma humano, por lo que se deben adoptar medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes así como una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o plasma que consigan inactivar o eliminar los virus.

Los tres medicamentos presentan una composición similar, en la que abunda la inmonoglobulina G a más del 90%. La IgIV, proteína altamente purificada extraída del plasma humano, es el principio activo.

También contienen IgA, sorbitol, agua o sodio entre otros. [7][8][9].

- **Metilprednisolona**

Metilprednisolona pertenece al grupo de medicamentos denominados corticosteroides. Actúa a nivel celular disminuyendo la producción de sustancias que producen inflamación o alergia [10].

Los esteroides sintéticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de una gran variedad de procesos inflamatorios y autoinmunes. Como se ha mencionado anteriormente, la IDVC puede llevar consigo la aparición de otras enfermedades autoinmunes como es la trombocitopenia inmune. En ella, los esteroides sintéticos como la metilprednisolona, constituyen un pilar del tratamiento y son ampliamente utilizados en el tratamiento de una gran variedad de procesos inflamatorios.

El modo de acción de los esteroides en la trombocitopenia inmune puede explicarse por 3 mecanismos fundamentales: En primer lugar, la disminución de plaquetas recubiertas con anticuerpos debido a una disminución de los receptores Fc en los leucocitos. A continuación una disminución de la síntesis de anticuerpos por parte de los linfocitos en la médula ósea y finalmente el incremento en la producción plaquetaria debido al efecto dicha reducción [11].

El principio activo es metilprednisolona. Cada vial generalmente contiene 40 mg de metilprednisolona (en forma de metilprednisolona succinato de sodio).

También contiene hidróxido de sodio, fosfato disódico anhidro, fosfato sódico monohidrato y agua [10].

- **Rituximab**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal IgG 1-κ quimérico de ratón / humano que se une específicamente al antígeno CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B tanto normales como tumorales.

Es usado generalmente cuando hay pacientes que no responden correctamente a los tratamientos convencionales con glucocorticoides.

Rituximab desencadena una respuesta inmune para mediar la lisis de las células B a través de citotoxicidad directa e indirecta a través del complemento, y también induce la muerte celular por apoptosis. Consigue una rápida y marcada reducción de linfocitos B en la sangre periférica, que dura aproximadamente 6 meses, seguida de la recuperación de la linfopenia de 9 a 12 meses después del tratamiento, ya que el CD20 no se expresa en las células madre hematopoyéticas.

La dosis estándar de rituximab es de 375 mg /m² administrada como perfusión intravenosa para pacientes adultos. Sin embargo, el intervalo de dosificación recomendada y la duración de la terapia también varían en función de cada paciente [12].

-Mecanismo de acción

El rituximab se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas.

Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. No circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

La representación esquemática del Rituximab la podemos observar en la Figura 1.

El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes con el fin de mediar la lisis de las células B vía dominio Fc.

Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente y anticuerpo-dependiente mediada por uno o más receptores de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células citotóxicas naturales. También actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas y la activación de la caspasa 3 [13].

4.5. Terapias específicas

Por lo general, no se requieren estudios genéticos para el diagnóstico y manejo de la mayoría de los pacientes con IDVC. Sin embargo, para aquellos pacientes que presentan autoinmunidad, malignidad u otras desregulaciones inmunitarias hace que los defectos de un solo gen pueden ser susceptibles a terapias específicas (p. Ej., Terapia con células madre) y se debe considerar el diagnóstico genético molecular cuando sea posible [15].

La causa exacta de los niveles bajos de inmunoglobulinas del suero no es conocida. Aunque se han descrito mutaciones en diversos genes relacionados con la biología de los linfocitos en pacientes con IDVC, la poca uniformidad de la enfermedad hace que no se haya definido un patrón de herencia claro y que no todos los pacientes que padecen la enfermedad tengan las mutaciones identificadas.

Los defectos genéticos asociados a la IDVC han sido con firmados mediante secuenciación genética y análisis de

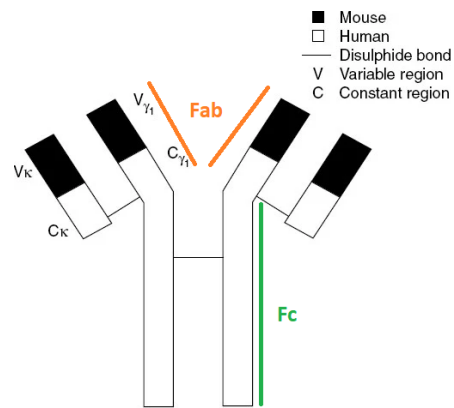


Fig.1.Representación del Rituximab
(Figura editada de "Rituximab" [14])

citometría de flujo, mejorando así la clasificación de los pacientes [4].

Con los nuevos métodos en biología molecular se ha abierto un camino para comprender la inmunopatología de la enfermedad y aunque la terapia de reemplazo ha mejorado claramente la calidad de vida se sigue requiriendo una vigilancia permanente del paciente.

Gracias a la secuenciación de última generación se ha podido identificar nuevos defectos moleculares, pero en la mayoría de los pacientes sigue sin definirse la causa de la enfermedad, por lo que es indispensable continuar con las investigaciones de nuevos genes que contribuyan a entender el fenotipo de la IDVC [16].

Otro ensayo a destacar como herramienta de diagnóstico es el ELISpot para células B de memoria ya que la evaluación de la funcionalidad de estas células mediante el uso de este ensayo podría permitir el desarrollo de las terapias individualizadas. La combinación del ensayo de ELISpot junto con citometría de flujo permite realizar más subgrupos de pacientes con IDVC en función de los déficits funcionales de células y anticuerpos pero se necesitan más investigaciones y estudios sobre ello [17].

- **Transplante de células madre**

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se usa a menudo para pacientes con defectos de células T. La creciente apreciación del defecto de las células T en pacientes con IDVC ha generado interés en el TCMH como tratamiento de esta enfermedad.

En un grupo de pacientes, actualmente minoritario, con IDVC, la enfermedad puede tener un curso severo y se asocia con una mayor tasa de mortalidad en comparación con la de la población general. Recientemente, se ha comprobado que el TCMH en algunos casos de IDVC es un tratamiento potencialmente curativo.

El "Grupo de Trabajo de Errores Congénitos de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencia", realizó un estudio en el que el TCMH tuvo lugar en casos de complicaciones secundarias a la IDVC, como linfoma o desregulación inmunitaria refractaria al tratamiento. En él, se resolvieron o mejoraron dichas complicaciones en todos los pacientes que habían conseguido sobrevivir al tratamiento.

Para poder realizar TCMH son fundamentales la selección

de pacientes y el perfeccionamiento del trasplante, ya que aunque podría mejorar las complicaciones relacionadas con la inmunodeficiencia y curar la hipogammaglobulinemia, se asocia con una alta mortalidad.

Aunque la mitad de los pacientes que sobrevivieron siguieron dependiendo de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina, se concluyó que el TCMH puede cambiar el curso de la IDVC después del trasplante, al convertir a un paciente con una forma compleja en un paciente con mejor pronóstico [17].

5. CONCLUSIONES

La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas ha sido el descubrimiento clave para el tratamiento de esta enfermedad. La inmunodeficiencia variable común se caracteriza por esa producción defectuosa de anticuerpos y poder aislarlos, purificarlos e introducirlos en el organismo creo que es la mejor de las opciones que se podrían contemplar para esta patología. Sin embargo, la heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad hace que la investigación no pueda cesar, siendo necesario optimizar el tratamiento para cada paciente individual. Es importante que el diagnóstico y tratamiento sean tempranos para que se desarrollen las menos patologías posibles asociadas a tener un sistema inmune deteriorado, ya que los fármacos necesarios son realmente fuertes y podría haber un mayor riesgo de interacciones farmacológicas entre ellos.

La opción que se está estudiando sobre el trasplante de células madres hematopoyéticas podría ser fundamental para frenar la enfermedad, pero también sería muy individualizado ya que se tendría que seleccionar el momento del trasplante adecuado para cada paciente.

Es una enfermedad más común de lo que parece y el mayor riesgo que veo son las patologías a mayores que desarrolla, por lo que creo que si no se tardara tanto tiempo en el diagnóstico y descartar de padecer dicha enfermedad la administración intravenosa de inmunoglobulinas lo antes posible haría que el transcurso de la enfermedad fuera realmente favorable. Saber la alteración y defectos genéticos que causan la enfermedad en cada caso mejoraría la comprensión actual de la patogénesis y la búsqueda de dianas farmacológicas para solventar el problema, por lo que queda mucha investigación científica por delante para poder conocer realmente a la inmunodeficiencia variable común.

REFERENCIAS

- [1] B. Saikia and S. Gupta, "Common Variable Immunodeficiency," *Indian J. Pediatr.*, vol. 83, no. 4, pp. 338–344, 2016, doi: 10.1007/s12098-016-2038-x.
- [2] M. A. P. Ruschel and S. Vaqar, "Common Variable Immunodeficiency," Jul. 2021, Accessed: Jan. 04, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549787/>.
- [3] J. D. Gereige and P. J. Maglione, "Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity," *Frontiers in Immunology*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02753.
- [4] K. Warnatz and M. Schlesier, "Flowcytometric phenotyping

of common variable immunodeficiency," *Cytom. Part B - Clin. Cytom.*, vol. 74, no. 5, pp. 261–271, 2008, doi: 10.1002/cyto.b.20432.

- [5] C. Cunningham-Rundles, "How I treat common variable immune deficiency," *Blood*, vol. 116, no. 1, pp. 7–15, 2010, doi: 10.1182/blood-2010-01-254417.
- [6] W. A. C. Sewell, M. S. Buckland, and S. R. A. Jolles, "Therapeutic strategies in common variable immunodeficiency," *Drugs*, vol. 63, no. 13, pp. 1359–1371, 2003, doi: 10.2165/00003495-200363130-00003.
- [7] I. Vallejo Rodríguez *et al.*, "Inmunoglobulinas de administración intravenosa. Actualización de sus indicaciones," *Farm. Hosp.*, vol. 23, no. 5, pp. 271–288, Sep. 1999, Accessed: Jan. 07, 2022. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-inmunoglobulinas-administracion-intravenosa-actualizacion-sus-13005200>.
- [8] "PROSPECTO FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION." https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/07404007/P_07404007.html (accessed Jan. 07, 2022).
- [9] "PROSPECTO GAMMAGARD S/D 10 G, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION." https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/60718/Prospecto_60718.html (accessed Jan. 07, 2022).
- [10] "PROSPECTO METILPREDNISOLONA NORMON 40 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE EFG." https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/71866/Prospecto_71866.html (accessed Jan. 07, 2022).
- [11] C. D. E. Revisi, W. Roque-garc, and L. Habana, "Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas Refractory primary immune thrombocytopenia.," vol. 28, no. 4, pp. 1–25, 2020.
- [12] G. L. Plosker and D. P. Figgitt, "Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia," *Drugs*, vol. 63, no. 8, pp. 803–843, 2003, doi: 10.2165/00003495-200363080-00005.
- [13] E. E. Espinosa Estrada I, L. G. Ramón Rodríguez I, D. I. Lisete Izquierdo Cano, O. M. Ávila Cabrera I, C. I. Hernández Padrón, and E. I. Espinosa Martínez, "Rituximab: historia, farmacología y perspectivas Rituximab: history, pharmacology and perspectives," *Inmunol. y Hemoter.*, vol. 26, no. 1, pp. 186–197, 2010, [Online]. Available: <http://scielo.sld.cu>.
- [14] S. V. Onrust, H. M. Lamb, and J. A. Barman Balfour, "Rituximab."
- [15] F. A. Bonilla *et al.*, "International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders HHS Public Access," *J Allergy Clin Immunol Pr.*, vol. 4, no. 1, pp. 38–59, 2016, doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
- [16] L. Berrón-Ruiz, "Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable," *Rev. Alerg. México*, vol. 64, no. 1, pp. 87–108, 2017, doi: 10.29262/ram.v64i1.227.
- [17] C. Wehr *et al.*, "Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 135, no. 4, pp. 988–997.e6, 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.029.



Amor Aláez-Fernández estudiante de Biotecnología en la universidad de León. Actualmente se encuentra realizando su 4º curso en la Universidad Pablo Olavide de Sevilla.

El futuro de los videojuegos. Arte y tecnología

Alejandro García Conde

Resumen—En la actualidad, el mundo del videojuego está tan avanzado que ya no nos sorprende encontrarnos con entornos o personajes que se asemejan a la realidad pero, ¿cuál es el límite de este realismo? ¿Se podría hacer un videojuego idéntico a la realidad en la que vivimos? En este artículo hablaré de las tecnologías actuales y futuras en el campo del realismo en videojuegos.

Palabras Claves—Arte, Hiperrealismo, Tecnología, Vanguardia, Videojuegos

1. INTRODUCCIÓN

Los videojuegos siempre han sido ninguneados y rechazados por una parte de la sociedad, la más conservadora y que se aferra a, según ellos, tiempos mejores. Sin embargo, poco a poco, este creciente sector ha ido ganándose el respeto de gran parte de la gente, siendo incluso considerados por algunos como el 8º arte.

En este artículo hablaré sobre su importancia, valor y las tecnologías actuales y del futuro en el campo del hiperrealismo.

2. ¿ARTE O MERO ENTRETENIMIENTO?

2.1. Entretenimiento

Banal, inútil o incluso dañino, son algunos de los adjetivos que se utilizan día tras día en la prensa y medios de comunicación para referirse a los videojuegos. Son considerados únicamente entretenimiento, una manera de evitar confrontar los problemas que se nos presentan en nuestra vida cotidiana. Innumerables mundos imaginarios y fantásticos dónde evadirse de la realidad y que son “incompatibles” con la vida adulta de una persona seria y trabajadora.

Cada día sale una nueva noticia de una familia arruinada por los videojuegos, porque su hijo no quiere salir de casa a encontrar trabajo o porque un menor se ha gastado una cantidad ingente de dinero en compras in-game. Visto así, da la impresión de que los videojuegos sólo son un pasatiempo perverso y malicioso que impide que nos desarrollemos, socialicemos y vivamos una vida plena. Que nos permiten encerrarnos en nosotros mismos y no pensar en nada más. Casi como una droga.

Sin embargo, esto no es más que una visión muy limitada y sesgada de la realidad.

2.2. Arte

La RAE define el arte como una “manifestación de la actividad humana mediante la cual se interpreta lo real o se plasma lo imaginado con recursos plásticos, lingüísticos o sonoros”[1]. Si es así, ¿por qué los videojuegos no lo serían? Ya sean mundos reales o fantásticos, juegos de acción o simuladores, en todos están volcados todos los sentimientos, ideas y vivencias de sus autores. Y sólo por eso,

ya deberían tener el mismo estatus que libros o pinturas.

Cuando una obra, sea del medio que sea, es capaz de transmitirte un sentimiento o una sensación, cuando es capaz de distraerte de la realidad por unos segundos para introducirte en su universo, cuando, en definitiva, tiene alma, entonces es arte.

Así, los videojuegos son eso, la fusión entre arte y tecnología. Y por ello depende de la segunda, de sus avances y limitaciones.

3. TECNOLOGÍAS

3.1. Introducción

Como hemos dicho, la tecnología es la base y piedra fundamental de cualquier progreso en esta industria. Una industria en la que se producen cambios cada año debido al gran ritmo al cuál esta avanza. Por eso, ahora vamos a ver algunas de las más utilizadas actualmente.

3.2. Unreal Engine 4

Unreal Engine 4 es, posiblemente, el motor de desarrollo de videojuegos más utilizado actualmente. Desde su lanzamiento el 19 de marzo de 2014[2] no ha parado de crecer siendo usado en videojuegos de fama mundial como Fortnite o Street Fighter V. Esto se debe en gran parte, a su lanzamiento de forma gratuita[3] en 2015.

Este motor es un entorno de desarrollo programado en C++[4] que incluye todas las herramientas necesarias para crear un videojuego, desde temas de sonido y animación hasta realidad virtual. Entre todas estas funciones, destaca por la creación de entornos interactivos, por la cuál también la usan otros profesionales de campos como la arquitectura o la medicina.

A pesar de todo esto, Epic anunció recientemente el inminente lanzamiento de su siguiente versión, Unreal Engine 5, motor con el que irá mucho más allá dando un paso hacia delante en el desarrollo de videojuegos.

3.3. Ray tracing

El ray tracing o trazado de rayos en español, es un algoritmo de síntesis de imágenes que calcula el camino de la luz como píxeles en un plano de la imagen y simula sus efectos sobre las superficies virtuales en las que incida[5]. Esto posibilita crear entornos mucho más realistas de lo

que permitía el renderizado mediante líneas de exploración tradicional.

Su uso más común, explicado en palabras simples, es el de recrear superficies que reflejan las imágenes que se producen en el juego en tiempo real. Por ejemplo, este efecto se daría cuando nos vemos reflejados en un charco en el suelo o en un cristal.

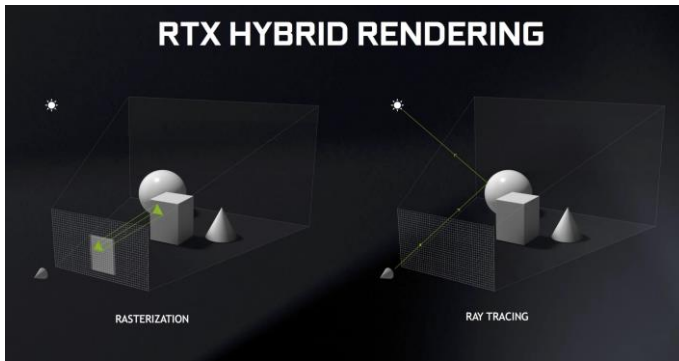


Fig. 1. Comparación entre la antigua renderización y el ray tracing [5]

Sin embargo, esta tecnología tiene un problema, que es el gran coste computacional necesario para ejecutarse en tiempo real en un videojuego. Por ello, los desarrolladores han estado buscando alternativas menos costosas y con resultados igual de espectaculares. Aunque ya hablaremos más tarde de eso.

3.4. Realidad Virtual

La Realidad Virtual es un entorno de escenas y objetos de apariencia real que crea en el usuario una sensación de inmersión. Esto, que hasta hace unos años parecía de ciencia ficción, es ahora una realidad.

Esta experiencia usa fundamentalmente unas gafas 360° que impiden que el usuario vea el mundo real y se sumerja completamente en un marco virtual con el que interactuar. Estas gafas tienen una pantalla estereoscópica que muestra imágenes con dos ángulos diferentes para cada ojo. Además de esto, tienen sensores de posición y rotación que detectan nuestros movimientos[6].

How to create stereoscopic 3D images

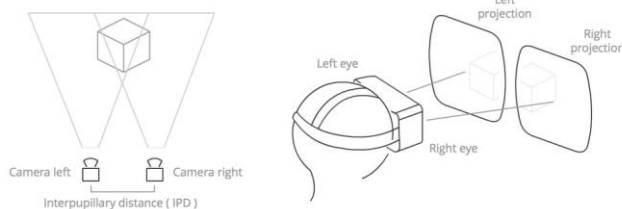


Fig. 2. Diagrama explicativo de las imágenes estereoscópicas [6]

Esto en un principio sonaría muy bien, pero a día de hoy, pocos videojuegos han sabido explotar esta tecnología de manera que aproveche al máximo los medios de una inmersión en un mundo totalmente simulado. La mayoría se limitan a un entorno cerrado, muy reducido con pocas posibilidades interactivas o muy concretas.

Así, los estudios y trabajadores de la industria siguen

trabajando en mejorar las técnicas de realidad virtual y apostando por este tipo de experiencias que, sin duda, aún tienen un largo camino que recorrer.

4. FUTURO

4.1. Introducción

Ya hemos visto algunas de las tecnologías actuales más punteras y utilizadas por los desarrolladores de videojuegos. Pero ahora daremos un paso más allá, indagando sobre el futuro de la industria, los nuevos motores, técnicas y métodos que nos proporcionarán juegos más realistas que nunca.

4.2. Unreal Engine 5

Una de estas es Unreal Engine 5[7], el nuevo motor gráfico desarrollado por Epic Games. Tras su presentación el 13 de mayo de 2020, esta tecnología no ha parado de dar que hablar, sobre todo tras la publicación de su reciente y espectacular experiencia técnica: *The Matrix Awakens: An Unreal Engine 5 Experience*[8]. ¿Pero en qué se basa esta tecnología? Los dos principales responsables tienen nombre propio: Nanite y Lumen.

Nanite es un sistema de geometría micropoligonal que permite la creación de objetos muy complejos formados por millones de polígonos, evitando en gran manera los problemas de carga que lastraban este tipo de modelados hiperrealistas en el pasado. Así, se evita tener que diseñar uno por uno cada elemento, ya que este programa maneja de forma automática los LODs (Level of Detail), pudiéndolos importar directamente de la realidad gracias a escaneos de fotogrametría. Esto dejaría prácticamente obsoletos los discos duros, incapaces de llegar a las cuotas de velocidad de carga necesarias para esta tecnología, y daría paso a los SSD.

Por su parte, Lumen, es un sistema de iluminación dinámica que soluciona los problemas de coste computacional asociados al Raytracing. Con esta se pueden recrear escenas realistas, gracias a su novedosa técnica que se adapta a la superficie poligonal de cada modelado, dando una impresión de realismo sorprendente y ahorrando tiempo de desarrollo sin lastrar el rendimiento.

No tardaremos mucho en ver este revolucionario motor en nuestras pantallas ya que, a día de hoy, ha habido tráilers y demostraciones técnicas que anticipan una inminente llegada. Pero si no puedes esperar a probarlo, el 26 de mayo de 2021, Epic lanzó un acceso anticipado[9] que nos permite empezar a experimentar con el que ya dicen que es, el futuro de los videojuegos.

4.3. Fotogrametría

La fotogrametría, ya mencionada anteriormente, es la técnica cuyo fin es estudiar y definir con precisión la forma, dimensiones y posición en el espacio de un objeto cualquiera, utilizando esencialmente medidas hechas sobre una o varias fotografías de ese objeto.

Esta tecnología es muy usada en ámbitos como la cartografía, la agronomía o la arquitectura, pero ahora ha

sido extrapolada a los videojuegos. Aunque lleva ya varios años en uso, es ahora, con la mayor potencia de las nuevas tarjetas gráficas (sobre todo NVIDIA[10]) cuando tiene la mayor proyección de futuro, permitiendo crear texturas realistas mediante fotografías de un objeto en el mundo real. Esto permite reducir tanto los tiempos de desarrollo como los costes de producción.

Uno de los proyectos más prometedores y a corto plazo es Project: Mara, el último trabajo de la desarrolladora inglesa Ninja Theory. En este, además de ponernos en la piel de una joven que sufrirá los horrores que puede producir la mente, nos emplazamos en un apartamento realizado completamente mediante esta fotogrametría. Los resultados los podemos ver en unos diarios de desarrollo[11] y, sin duda, son increíbles.

4.4. Material Point Method

El conocido como Material Point Method (MPM) es una técnica numérica usada para simular el comportamiento de sólidos, líquidos y gases. Esto nos llevaría a unas cotas de realismo inimaginables ya que, esta tecnología permite recrear efectos como la torsión o la rotura de forma que el objeto en cuestión se divida partícula a partícula, es decir, como lo haría en la vida real.

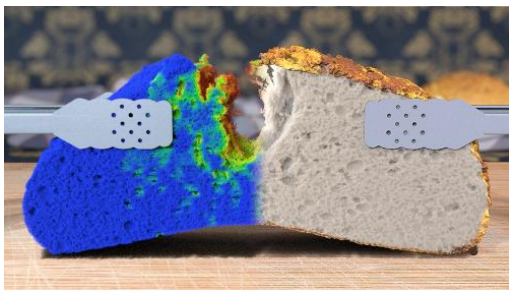


Fig. 3. Rotura de pan con 11 millones de partículas por MPM [12].

Este método combina las descripciones lagrangiana y euleriana de los materiales. La lagrangiana consiste en hacer un seguimiento de las partículas del objeto, mientras que la euleriana mide lo que ocurre en puntos fijos del espacio. De esta manera, se describe a cada cuerpo como un conjunto de puntos materiales en los que, no es tan importante las interacciones entre granos, sino el aplicar de forma única restricciones de fricción para todas las superficies del objeto[13].

Sin embargo, al contrario que las tecnologías mencionadas anteriormente, que ya están dando sus primeros pasos en su aplicación en los videojuegos, deberemos esperar unos cuántos años más para verla en nuestras pantallas, ya que, es demasiado compleja y costosa como para implementarla a gran escala.

5. CONCLUSIONES

Tras todo esto, uno podría pensar que ya está casi todo dicho dentro de la industria del videojuego, que no nos queda mucho más a lo que aspirar gráficamente hablando. Pero esto se podría haber dicho también hace un par

de años, dónde ya parecían estar asentándose los gráficos 4K y las primeras tecnologías que imitaban la realidad, y aún así, los gráficos han seguido mejorando y avanzado hasta cotas insospechadas.

Imaginemos por un momento un mundo virtual hiperrealista donde detalles como la iluminación, la naturaleza, las leyes físicas y las personas se comportarán exactamente igual que en la realidad. Si a todo esto añadimos la tecnología de realidad virtual, las posibilidades serían infinitas. Pero ya no sólo para los videojuegos, sino en multitud de campos como arquitectura, mecánica, medicina...

Así, llegamos al punto final, a la pregunta que todos nos deberíamos hacer a estas alturas. ¿Hemos alcanzado ya (o alcanzaremos en un futuro próximo) el límite gráfico en los videojuegos? Y bueno, aunque con las futuras tecnologías de las que hemos hablado parezca que se pueden realizar simulaciones prácticamente idénticas a la realidad, estoy convencido de que la respuesta es no. De que nos espera un futuro apasionante para los amantes de la tecnología.

REFERENCIAS

- [1] Definición de arte según la RAE <https://dle.rae.es/arte>
- [2] Enlace web de la publicación que anuncia la salida de Unreal Engine 4 <https://www.unrealengine.com/en-US/blog/epic-games-releases-unreal-engine-4-for-all>
- [3] Enlace web de descarga de Unreal Engine 4 <https://www.unrealengine.com/en-US/download>
- [4] Enlace sobre cómo acceder al Github con el Código C++ de Unreal Engine 4 <https://www.unrealengine.com/en-US/ue4-on-github>
- [5] Apartado de la Wikipedia de la tecnología ray tracing https://es.wikipedia.org/wiki/Trazado_de_rayos
- [6] Enlace web sobre el funcionamiento de gafas de realidad virtual https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Web/API/WebVR_API/Concepts
- [7] Web oficial de Unreal Engine 5 <https://www.unrealengine.com/en-US/unreal-engine-5> (Enlace web)
- [8] Enlace de la demostración técnica de Unreal Engine 5 https://www.youtube.com/watch?v=WU0gvPcc3jQ&ab_channel=UnrealEngine
- [9] Web de presentación del acceso anticipado de Unreal Engine 5 <https://www.unrealengine.com/en-US/blog/unreal-engine-5-is-now-available-in-early-access>
- [10] Enlace de la tienda NVIDIA con las especificaciones y detalles de las últimas tarjetas gráficas del mercado <https://www.nvidia.com/es-es/geforce/graphics-cards/30-series/>
- [11] Enlace a los diarios de Desarrollo de Project: Mara y su fotogrametría <https://www.youtube.com/watch?v=uM6anebkV70>
- [12] Enlace web a la página de simulación de rotura del trozo de pan <https://joshuahwolper.com/cdmpm>
- [13] Bardenhagen, S. G., Brackbill, J. U., & Sulsky, D. (2000). The material-point method for granular materials. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 187(3-4), 529-541.



Alejandro García Conde es estudiante de segundo curso del grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide.

Aplicación de la Ingeniería Informática en la medicina intensiva y dispositivos IoT relacionados con el seguimiento y tratamiento del paciente

Manuel Jesús Flores Montaña

Resumen—En este artículo se hablará de las diferentes formas de aplicación que tiene la ingeniería informática dentro de los campos de medicina intensiva y medicina IoT, su evolución y la ética dentro de la propia informática.

Palabras Claves— Ciberseguridad, Ética, Ingeniería Informática, Medicina Intensiva, Medicina IoT

1. INTRODUCCIÓN

Este artículo tiene como finalidad acercar a las estudiantes, egresadas y profesionales de la Ingeniería Informática al mundo de la medicina intensiva mediante la aplicación de la propia ingeniería a esta rama, el uso de dispositivos IoT relacionados con los pacientes y la ética que envuelve a los profesionales de la informática que decidan entrar en el mundo de la medicina.

Al finalizar se dará una opinión sobre el papel del ingeniero en la medicina y las posibles nuevas profesiones que puedan existir.

2. MEDICINA INTENSIVA

2.1. ¿Qué es la medicina intensiva?

La medicina intensiva la podemos definir como una especialidad de la medicina dedicada al tratamiento y estabilización de pacientes críticos o que su situación médica actual se considere de alto riesgo para su vida en caso de no ser tratado.

Esta especialidad ha empezado a cobrar importancia en los últimos años a raíz del número elevado de pacientes infectados con Covid-19 ya que dicha enfermedad provocaba cuadros de hipoxia grave que, en caso de no ser tratadas se finalizaba con el fallecimiento del paciente.

2.2. ¿Cómo empezó a trabajar la Ingeniería Informática en la medicina intensiva?

Se podría decir que los comienzos vienen de la época de la digitalización de toda herramienta necesaria para el correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento del paciente. En este caso podemos referenciar a las herramientas que realizan un seguimiento de las constantes vitales de los pacientes, el acceso a una historia clínica unificada que se puede acceder desde cualquier centro sanitario u hospitalario a nivel europeo o incluso en el desarrollo de

herramientas que ayudan al personal de intervención quirúrgica a realizar operaciones de alto riesgo sin apenas realizar incisiones como es el caso del robot Da-Vinci haciendo por tanto que el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos así como el tiempo de recuperación se disminuya considerablemente.

2.3. Herramientas actuales en la medicina intensiva

Actualmente el número de herramientas del cuál dispone la medicina intensiva en colaboración con la ingeniería informática es tan elevado que se debería dividir por áreas de funcionamiento pues, a la hora de desarrollar dichas herramientas debemos tener en cuenta los diferentes perfiles que intervienen en las UCI, sea desde el médico intensivista al técnico en emergencias sanitarias que se encarga de realizar los traslados necesarios en las ambulancias.

2.3.1. Herramientas en software actuales en funcionamiento

2.3.1.1. Diraya

Si hablamos dentro del marco de la sanidad en Andalucía tenemos que resaltar la evolución del framework que ha ido surgiendo alrededor de Diraya (*Sistema Integrado de Gestión e Información para la Atención Sanitaria en Andalucía*) que, hoy en día, permite la comunicación entre diferentes profesionales y niveles de asistencia para el cuidado del paciente. Específicamente hablando en la medicina intensiva se disponen de módulos que permiten la comunicación entre el equipo de enfermería y medicina del paciente con el equipo farmacéutico para gestionar la dispensación y toma de medicamentos pudiendo registrar cualquier efecto adverso u otra información de interés siendo accesible en todo momento a través del módulo "RECETA XII".

En cumplimiento con las leyes europeas de tratamiento de datos así como de ciberseguridad se ha ido

trabajando a lo largo de estos años en un acceso para que, paciente y profesional sanitario, tengan acceso a la información médica disponible a través de accesos mediante Extranet y con diversos niveles de seguridad empleando factores de autenticación como son certificado digital, dispositivo físico (tarjeta sanitaria) o datos de contraste.

2.3.2. Herramientas en hardware actuales en funcionamiento

2.3.2.1. LUCAS

Para hablar de la medicina interna es preciso que el paciente tenga signos vitales, aunque varios de los motivos por los que alguien entra en las unidades de UCI pueden ser por infarto o parada cardiorrespiratoria. Dado que es necesario el bombeo de sangre para que llegue al cerebro y así evitar la muerte cerebral existe el procedimiento RCP pero por circunstancias externas al equipo de primera asistencia pueden producirse demoras en el traslado y la fatiga física de estos van en aumento por lo que, para facilitar esta labor se desarrolló LUCAS, un robot que se encarga de realizar esta maniobra de manera automática a la vez que va registrando datos de la asistencia para, posteriormente, ser entregado a la unidad de cuidado intensivos y ser agregada a la historia clínica del paciente.

3. CIBERSEGURIDAD EN ÁMBITO MÉDICO

La medicina intensiva, por sus características, exige la mayor seguridad posible y más cuando hablamos que toda la documentación se encuentra en servidores externos. Ejemplo de esto sería una situación en la que el servidor donde se encuentra las historias clínicas sufriera un ataque de denegación de servicio provocando una inaccesibilidad a estas. En procesos como son el triage, la atención de urgencias o procedimientos que no requieran en ese momento el acceso a los datos pueden provocar una demora significativa estimada del doble del tiempo en que se ha estado inaccesible a dichos documentos (*por ejemplo, para una falla de 2 horas se estima que el tiempo de recuperación sería mínimo de 4 horas*). Ahora bien, el verdadero problema ocurre en cuanto sucede esto en medicina intensiva y aquellas áreas colaboradoras de las cuales se esperan resultados de pruebas de carácter urgente. Por ejemplo, para un paciente que es necesaria una cardioversión mediante descargas eléctricas (*restaurar el ritmo cardíaco normal en pacientes*) por haber empeorado su situación médica y deba realizarse de urgencia no se puede contrastar si está contraindicado el procedimiento o debe realizarse mediante la administración de fármacos al no poder acceder a su historia ocasionando posibles errores médicos que den lugar a un empeoramiento o la muerte del paciente.

Por ello, para mantener la máxima seguridad posible en lo referente a los servidores que contengan historias clínicas se deberán tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Redundancia de servidores y comunicaciones en diferentes localizaciones en caso de fallo eléctrico, incendio, inundación o cualquier otra condición adversa.
- Vigilancia y control de acceso al edificio y sala donde se encuentren los servidores, así como cifrado de los discos.
- Sistemas que garanticen la detección y mitigación de cualquier intento de ataque. En el caso de la denegación de servicio distribuida se pueden recurrir a balanceadores de carga.

Pasando a otro de los peligros que existen hoy en día para la informática sanitaria es el propio ser humano ya que a través de este se pueden realizar diversos ataques mediante ingeniería social (*campañas de phishing, coacciones, motivos económicos...*) que no se pueden detectar fácilmente, menos aún cuando ocurren en terminales de empleados de dichos centros. Esta situación preocupa más cuando en 2020, según datos del INCIBE (*Instituto Nacional de Ciberseguridad*), más de medio millar de instituciones sanitarias informaron de ser víctimas de ciberataques siendo uno de los más característicos el ataque perpetuado al Hospital Universitario de Torrejón del cual tardaron más de 20 días en estar operativos y más de dos meses en volver al ritmo normal de funcionamiento. Mirando esta situación con énfasis al seguimiento y tratamiento del paciente vemos como no sería posible atenderlo hasta dentro de varios meses más tarde de lo que le corresponde, siendo en algunos casos necesarias las revisiones tras intervenciones quirúrgicas de alto riesgo, estancias prolongadas en UCI o pruebas analíticas que den lugar a detecciones precoces de enfermedades.

Por ello, las recomendaciones que se dan para este caso específico van desde la formación continua en herramientas digitales y ciberseguridad así como protección de datos hasta el bloqueo de dispositivos USB en ordenadores, filtrado de peticiones mediante firewall, accesos mediante doble o triple factor de autenticación (código OTP, contraseña y tarjeta criptográfica por ejemplo) o formación de estas herramientas desde que se introduce el futuro profesional en el sistema educativo universitario o no universitario en el caso de los ciclos formativos habilitantes.

3.1. Casos extremos

Pueden darse diversos casos de ciberataques, pero hoy en día es fácil encontrar tres objetivos de ataques fundamentales que son los registros de un usuario, los diversos aparatos conectados a este y los informes médicos.

En el primer caso conviene recordar que cada historia clínica es un registro en una base de datos asociado a un paciente con un número específico. Dicho número puede ser autonómico o estatal (si hablamos en sanidad pública) o el propio DNI o pasaporte (si hablamos en algunos casos de sanidad privada) por lo que, si un atacante consi-

guiera el acceso de administrador de dicha base de datos y realiza una modificación o borrarse un registro de paciente, dichos datos podrían volverse ilocalizables conllevando que haya un usuario sin registros médicos. Este escenario puede darse en caso de compartir la misma red interna como de invitados en un centro hospitalario o que se disponga de acceso libre a tomas RJ45 por lo que, para evitar este tipo de ataque, se debe empezar con la seguridad física mediante la deshabilitación de conexiones en tomas RJ45 que no se usen y debe acabar por los registros redundantes de usuarios así como configurar políticas de seguridad en sistemas gestores de bases de datos para realizar diversas operaciones (*empleo de 3FA, definición de tiempo de recuperación de datos aunque se realicen confirmaciones de operaciones, acceso a administradores exclusivamente desde red local o el uso de VPN entre otros*).

En nuestro segundo caso, el uso de instrumental tecnológico ha facilitado mucho la labor de los profesionales pero también pueden volverse en contra al tener la necesidad de permanecer conectados a la red ya que un atacante, si consigue obtener acceso a la red interna mediante brechas de seguridad o 0-days puede modificar parámetros de funcionamiento provocando que, en el caso de un respirador, altere los resultados que se envían al área de control de enfermería o se puedan modificar parámetros que, en una bomba de perfusión de medicación por vía sanguínea, suministre más medicación de la indicada o no suministre directamente. En estos casos, dada la elevada cantidad de tráfico que puede haber en la red, sería difícil encontrar al atacante, más si emplea una suplantación de dirección MAC por lo que puede producirse lo que llamaremos "muerte silenciosa tecnológica".

Las posibles medidas a emplear en estos casos serían desde la comunicación en redes LAN que no salgan del hospital o área del paciente, sistemas de detección de intrusos o la actualización tras detectar vulnerabilidades en aplicaciones que, por el tiempo que se tardan en aplicar, se llegan a posponer (siendo uno de los casos conocidos el empleo de ordenadores con sistemas operativos de hace más de 20 años que no tienen soporte oficial pero se mantienen al no poder parar dichos sistemas informáticos para su actualización).

Finalmente, en el caso de los informes médicos, ahora por la crisis de COVID-19, tras realizar las pruebas pertinentes, los laboratorios enviaban dichos informes mediante correo electrónico siendo la única protección como tal que tenían una contraseña que solía ser el número de DNI del paciente por lo que, en caso de obtener dicho fichero o acceso al correo, solo será necesario crear un script que realice fuerza bruta sobre el documento para acceder a la información médica que contenga o, si se tiene constancia de la posibilidad de existir registros del DNI mediante fuentes públicas, realizar investigaciones con OSINT (Inteligencia de fuentes abiertas) para dar con el número de documento.

En otros casos, y dada la necesidad socioeconómica que

atravesaban muchas personas, se daba lugar a la falsificación de dichos informes llegando incluso a no estar protegidos contra modificaciones algunos de estos y permitiendo modificar el resultado de una prueba de POSITIVO a NEGATIVO con tal de no verse empeorada su situación actual.

Por ello, las medidas de protección que se deberían de tener para la descarga de dichos informes van desde la protección de escritura mediante bloqueos con certificados digitales (y así garantizar la integridad del documento), el empleo de códigos seguros de verificación en caso de usar el informe de forma física o el uso de llamadas o cualquier mecanismo para descargar los informes y no dejarlos con tan solo una contraseña que, en muchos de los correos que envían los laboratorios, indican expresamente que el DNI es la clave en estos casos.

Finalmente, y relacionado con certificados me gustaría hacer especial mención a la crisis de los certificados europeos de COVID-19 ya que ha sido noticia la filtración de la clave privada de firma de los certificados en el repositorio público oficial del proyecto permitiendo crear certificados negativos a personajes de ficción o personas históricas que han fallecido. En estos casos se debe realizar la vigilancia del código que se sube a estos repositorios públicos y aprovechar las herramientas de control y aceptación de ramas de desarrollo (*branches*) mediante pull requests.

4. CONCLUSIONES

Tras la investigación de los diferentes puntos de fallas de seguridad y tras contactar con profesionales de la salud se han detectado falta de seguridad en muchos protocolos y de formación a empleados por lo que, a mi parecer, queda mucho trabajo por delante y que, a raíz de la pandemia, se ha dado mayor importancia a la seguridad en la informática sanitaria pero siempre se suelen pecar en la falta de certificados internos para cifrar la información o la falta de formación al personal sociosanitario así como la población en general.

En un futuro, y a nivel de reflexión personal, considero que la tecnología se habrá convertido en un elemento cotidiano en todas las ramas siendo necesario la formación mediante diferentes grados como es la Ingeniería de la Salud o que haya más presencia de Ingenieros Informáticos dentro de quirófanos o centros hospitalarios para trabajar con big data y machine learning para realizar detecciones precoces de enfermedades a raíz de bancos de datos o predecir el proceso de mejoría de un paciente antes de salir del quirófano.

5. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este artículo a mis padres que siempre me han apoyado en estudiar la Ingeniería Informática a pesar de mis inseguridades, al referente de Socorros y Emergencias de Cruz Roja en Alcalá de Guadaíra y compañero, Juan Manuel Ortega, que siempre ha estado presente para aportarme información de los procedimien-

tos existentes hoy en día en las urgencias y medicina intensiva. A Jose Manuel Roas, mi tutor de cuarto de secundaria que apostó siempre por mí y que vió el potencial que tenía y hasta donde he podido llegar. A Norberto como profesor y director de la Escuela Politécnica Superior de la Pablo de Olavide por darme la oportunidad de escribir sobre este tema que cada vez está más en alza. A aquellas personas anónimas, estudiantes o profesionales del sector que me han ayudado contando sus experiencias, a mis compañeros de la carrera y a toda la población en general. Gracias por hacerme ser quién hoy soy.

REFERENCIAS

E. Araujo. "Los dispositivos de marcapasos estarán conectados a smartphones". Consejos para abrir su consultorio y marketing médico - Apolo Español. <https://espanol.apolo.app/dispositivos-de-marcapasos-conectados-telefonos-inteligentes/> (accedido el 24 de abril de 2022).

"Español - LUCAS - chest compression system". LUCAS - Chest Compression System. <https://www.lucas-cpr.com/es/> (accedido el 24 de abril de 2022).

"Los hackers ponen en su punto de mira los wearables sanitarios". Panda Security Mediacenter. <https://www.pandasecurity.com/es/mediacenter/seguridad/hackers-sanitarios/> (accedido el 24 de abril de 2022).

"Quejas por el Hospital de Torrejón un mes después del ataque informático". El País. <https://elpais.com/ccaa/2020/02/13/madrid/1581597083243994.html> (accedido el 24 de abril de 2022).



Manuel Jesús Flores Montaña actualmente es estudiante de tercer curso del Grado de Ingeniería Informática en Sistemas de la Información por la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla y titulado en Administración de Sistemas Informáticos en Red por el IES Ciudad Jardín de Sevilla. Actualmente es voluntario en Cruz Roja Española en la provincia de Sevilla y representante de la propia universidad en la Reunión de Estudiantes de Ingenierías Técnicas y Superiores en Informática. Su interés investigador incluye la ingeniería social, la ciberseguridad aplicada a la medicina y el comportamiento de equipos IoT domésticos para el seguimiento de pacientes y detección de posibles enfermedades.

Células asesinas: nuestras aliadas en la lucha contra el cáncer

José Antonio Herrera Gavilán

Resumen— Las células NK (del inglés *Natural Killer*) son un tipo de linfocito, pertenecientes al sistema inmune innato, que se encargan de eliminar células tumorales y células infectadas por diferentes patógenos como es el caso de los virus. Estas células NK pueden ser de gran interés en la lucha contra el cáncer y están siendo objeto de estudio para generar nuevas terapias prometedoras.

Palabras Claves— Células NK, Quimioterapia, Virus oncolítico, Células CAR-T, Cáncer.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una afección en la que las células de una parte específica del cuerpo crecen y se reproducen sin control. Las células cancerosas pueden invadir y destruir el tejido sano circundante, incluidos los órganos [1].

Encontramos más de 200 tipos diferentes de cáncer y cada uno se diagnostica y se trata de una manera particular. La cirugía es el primer tratamiento que se debe probar para la mayoría de los tipos de cáncer, ya que los tumores sólidos generalmente se pueden extirpar quirúrgicamente. Otros dos métodos de tratamiento de uso común son la quimioterapia, en la que se hace uso de medicamentos con la finalidad de acabar con las células cancerosas y la radioterapia, en la que se lleva a cabo un uso controlado de rayos X de alta energía [1].

En nuestro gran arsenal contral el cáncer encontramos también nuevas terapias prometedoras como pueden ser las células T-CAR, los virus oncolíticos o incluso las células NK presentes en nuestro organismo formando parte de la inmunidad innata, en las que se va a centrar este artículo [2], [3], [4].

2. CÉLULAS NK

Las células asesinas naturales, también llamadas células NK (del inglés *Natural Killer*) son células inmunes innatas que muestran una fuerte función citolítica contra las células estresadas fisiológicamente, como las células tumorales y las células infectadas por virus [5].

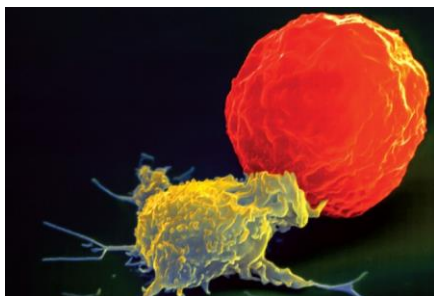


Fig. 1. Célula NK (mostrada en amarillo). [6].

Estas células fueron descritas por primera vez en el año 1975 por parte de Ronald Herberman y su equipo, y hasta entonces se pensaba que existían solo dos tipos de linfocitos: los B y los T [7].

Las células NK constituyen entre el 7% al 15% del total de linfocitos en sangre periférica y son capaces de diferenciar entre células autólogas (propias del organismo) y heterólogas o xenogénicas (ajenas), llevando a cabo este proceso de manera eficiente gracias a la existencia de dos tipos de receptores: receptores activadores y receptores inhibidores. Estos últimos son los encargados de reconocer aquello que pertenece al organismo mediante la detección de moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) de clase I [7].

La señalización de estos receptores activadores e inhibidores regula la activación de las células asesinas naturales (NK). Las células sometidas a estrés, como las células tumorales, pierden sus moléculas MHC de clase I, un ligando para los receptores inhibidores de las células NK. Al mismo tiempo, adquieren moléculas asociadas al estrés que actúan como ligandos para activar receptores. Por tanto, la falta de señalización inhibitoria junto con la inducción de la señalización activadora cambia el equilibrio hacia la activación de las células NK, lo que conduce a la secreción de citoquinas y la muerte de las células tumorales [8].

A continuación, en la figura 2 se ilustra este proceso.

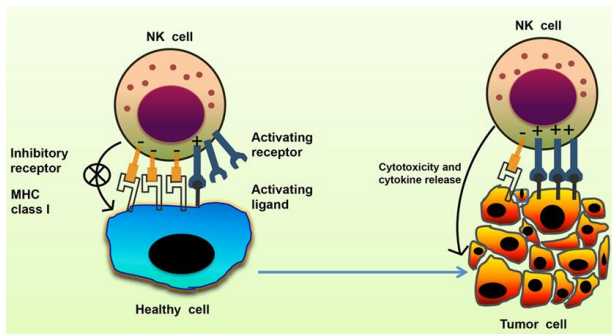


Fig. 2. Reconocimiento de las células diana por parte de las células NK [8].

3. USO DE CÉLULAS NK CONTRA EL CÁNCER

Las células NK se encuentran habitualmente en los tumores humanos. Sin embargo, su frecuencia es baja en comparación con el resto de las células mieloides y linfoides. El aumento de la abundancia de células NK se ha asociado a un aumento de la supervivencia global en pacientes con cáncer [9].

El enfoque terapéutico más importante que utiliza células NK es la inmunoterapia adoptiva. En ella, las células NK se extraen de diversas fuentes y se cultivan *in vitro*, para posteriormente, inyectarse al paciente. La inmunoterapia adoptiva se puede realizar mediante el uso de células NK autólogas o alogénicas. En el primer caso, las células NK se extraen del propio cuerpo del paciente, mientras que las células NK alogénicas se pueden tomar de diversas fuentes, incluido el trasplante de células madre hematopoyéticas o células NK modificadas genéticamente [9].

La ingeniería genética de células NK es un enfoque prometedor para mejorar la eficacia de las terapias de transferencia de células NK. Una estrategia actualmente en evaluación preclínica consiste en sobreexpresar moléculas activadoras, como la NKG2D, la CXCR2 y la IL-15 unida a la membrana de las células NK, o bien reducir la expresión de receptores inhibidores como NKG2A138. Además, el descubrimiento y desarrollo de la tecnología de edición del genoma CRISPR-Cas9 ha abierto una nueva vía para mejorar los productos de las células NK mediante la modificación de los niveles de expresión de moléculas activadoras o inhibidoras expresión de células NK [10], [11].

Por otro lado, la expresión de receptores antigénicos quiméricos (CAR), dirigidos contra los antígenos de superficie expresados por las células tumorales, es otro enfoque alentador, obteniendo las denominadas CAR-NK [10], [11].

4. OTRAS TERAPIAS PROMETEDORAS

En los últimos años han surgido nuevas terapias destinadas a acabar con el cáncer, algunas de ellas se encuentran aún en estudio, pues se están llevando a cabo investigaciones y ensayos clínicos para determinar qué resultados ofrecen. De hecho, se estudia combinar diferentes terapias con el objetivo de mejorar la eficacia de eliminación de las células cancerosas, como es el caso de la combinación de células CAR-NK con virus oncolíticos [12].

Entre estas nuevas terapias encontramos las denominadas las células T-CAR o los virus oncolíticos.

4.1. Células T-CAR

La terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), es una nueva forma de inmunoterapia que utiliza células T especialmente modificadas para dirigirse más específicamente a las células cancerosas [2], [13].

Las células T son buenas para luchar contra las infecciones, pero puede resultarles difícil distinguir entre una célula cancerosa y una normal (hecho que no ocurre en las células NK). Por ello, con esta terapia se modifican genéticamente las células T para que expresen receptores quiméricos en sus membranas que permiten reconocer los antígenos de las células cancerosas y destruirlas. Estas células T modificadas crecen y se multiplican en el laboratorio y finalmente se introducen en el paciente con el objetivo de acabar con las células cancerosas [11].

En la siguiente imagen, se muestran las etapas que conforman dicha terapia.

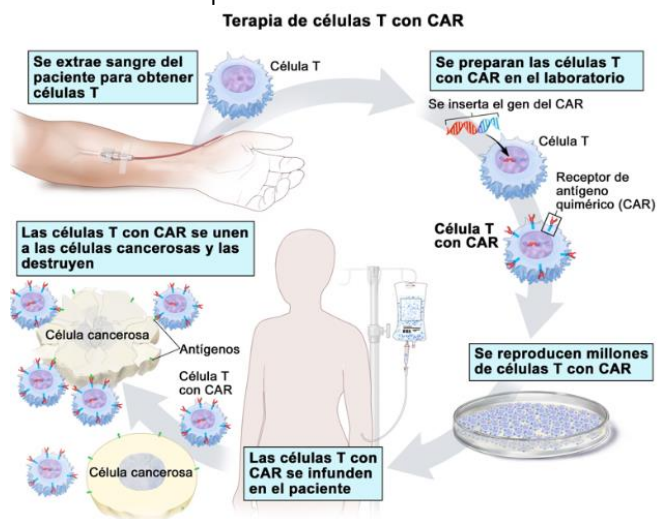


Fig. 3. Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) [1].

4.2. Virus oncolíticos

Un virus oncolítico puede describirse como un virus diseñado genéticamente o existente en la naturaleza que puede replicarse selectivamente en las células cancerosas y luego matarlas sin dañar las células sanas, por lo que se pueden considerar como nuevos y poderosos agentes terapéuticos en la terapia del cáncer [14].

Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado solo un virus oncolítico, una forma genéticamente modificada de un herpesvirus para el tratamiento del melanoma, aunque se están evaluando varios virus como posibles tratamientos para el cáncer en ensayos clínicos [14].

En la siguiente imagen, se ilustra cómo estos virus son capaces de infectar solo a células tumorales que acaban siendo destruidas, mientras que, en las células sanas del organismo, al no tener lugar la replicación del virus, no tiene lugar el proceso de infección.

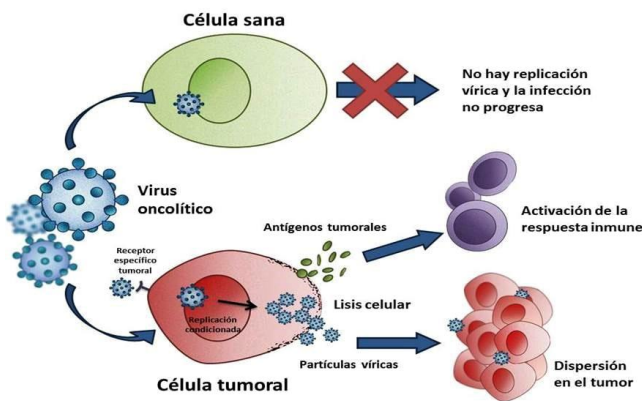


Fig. 4. Proceso de infección de virus oncolíticos [15].

5. VENTAJAS DEL USO DE CELULAS NK

Al igual que las células T, las células NK forman parte del sistema inmunológico y atacan a los patógenos y otras células malignas. En cambio, a diferencia de las células T, las células NK no se adaptan a antígenos específicos. Sin embargo, son una navaja suiza celular que puede detectar y destruir cualquier célula que parezca anormal [4].

En cierto modo, la terapia con células NK es similar a la terapia con células T con CAR. Ambos transforman o mejoran las células del sistema inmunológico para que puedan combatir eficazmente el cáncer, pero encontramos un conjunto de ventajas en el uso de la quimioterapia con células NK. Por un lado, las células NK no necesitan ser diseñadas genéticamente para reconocer las células cancerosas, lo que acelera el proceso de obtención de estas para posteriormente ser administradas. Otra ventaja fundamental es que, en comparación con otras formas de tratamiento del cáncer, como la quimioterapia, la radiación e incluso otras inmunoterapias, la terapia con células NK no causa muchos efectos secundarios, por lo que los pacientes tienden a tolerarlo bien [4].

6. CONCLUSIONES

El uso de las células NK constituye una gran promesa como un nuevo tipo de inmunoterapia celular contra el cáncer, debido a que son fácilmente disponibles y seguras para su uso clínico. Los avances recientes en las técnicas de manipulación genética han permitido la creación de células NK que presentan los denominados receptores antígenos quiméricos para dar lugar a las que se conocen como células CAR-NK con una potente actividad antitumoral, pero en su mayoría no tóxicas para los tejidos normales.

También cabe destacar que pueden combinarse diferentes terapias como son el caso del uso de las ya mencionadas células CAR-NK con virus oncolíticos, mejorándose así la eficacia y obteniéndose mejores resultados.

En definitiva, el potencial terapéutico de las células NK es increíblemente alto, y los recientes descubrimientos de que las células CAR-NK tienen una baja toxicidad y se asocian con altas tasas de respuesta, ponen de

manifiesto la importancia de las células NK como potenciales inmunoterapias para tratar a los pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

- [1] Web del Instituto Nacional del Cáncer, <https://www.cancer.gov/>
- [2] Huang, R., Li, X., He, Y., Zhu, W., Gao, L., Liu, Y., Gao, L., Wen, Q., Zhong, J. F., Zhang, C., & Zhang, X. (2020). Recent advances in CAR-T cell engineering. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00910-5>.
- [3] Raja, J., Ludwig, J. M., Gettinger, S. N., Schalper, K. A., & Kim, H. S. (2018). Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0458-z>
- [4] Xia, J., Minamino, S., & Kuwabara, K. (2020). CAR-expressing NK cells for cancer therapy: a new hope. *Bioscience trends*, 14(5), 354–359. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.03308>
- [5] Web de la British Society for Immunology, <https://www.immunology.org/>
- [6] Web de *Chemical & Engineering News*, <https://cen.acs.org/>
- [7] Ortaldo, J. R., Wiltrot, R. H., & Reynolds, C. W. (2014). Natural killer activity: early days, advances, and seminal observations. *Critical reviews in oncogenesis*, 19(1-2), 1–13. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2014011125>
- [8] Paul, S., & Lal, G. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 8, 1124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01124>
- [9] Myers, J. A., & Miller, J. S. (2021). Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 18(2), 85–100. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- [10] Shimasaki, N., Jain, A., & Campana, D. (2020). NK cells for cancer immunotherapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 19(3), 200–218. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0052-1>
- [11] Yilmaz, A., Cui, H., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2020). Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00998-9>
- [12] Ma, R., Lu, T., Li, Z., Teng, K. Y., Mansour, A. G., Yu, M., Tian, L., Xu, B., Ma, S., Zhang, J., Barr, T., Peng, Y., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2021). An Oncolytic Virus Expressing IL15/IL15R α Combined with Off-the-Shelf EGFR-CAR NK Cells Targets Glioblastoma. *Cancer research*, 81(13), 3635–3648.
- [13] Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal*, 11(4), 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
- [14] Zheng, M., Huang, J., Tong, A., & Yang, H. (2019). Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Molecular therapy oncolytics*, 15, 234–247. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.10.007>
- [15] Web del Comercial Rafer. <https://www.rafer.es/>



José Antonio Herrera Gavilán es estudiante del cuarto curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

Reprogramación genética

Pedro N. Jiménez-Morillo, Ainoa Viana Pareja, Álvaro Fernández Bonilla

Resumen — Este trabajo se basa en el concepto de “reprogramación genética”, un campo de investigación relativamente reciente en el campo de la Genética, aunque se puede extender a campos como la Fisiología y la Medicina, que consiste en convertir células somáticas en células pluripotentes. Esta técnica tiene dos posibles aplicaciones terapéuticas: por un lado, la medicina regenerativa, que permitirá paliar defectos genéticos mediante la reprogramación de células somáticas del paciente y, por otro lado, la reprogramación farmacológica, que permite estudiar compuestos que sirvan para inducir la reprogramación de las células somáticas incluso el mismo organismo del que se extraen. Por tanto, la reprogramación genética es un proceso que puede abrir las puertas a nuevas terapias que ayuden a curar enfermedades que antes no tenían cura.

Palabras clave — Células, Pluripotencia, Reprogramación, Terapia, Yamanaka

1. INTRODUCCIÓN

Antes de profundizar en la materia, debemos aclarar ciertos conceptos previos importantes para el entendimiento de la misma:

Las **células madre** son aquellas que tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células del cuerpo. Hay dos tipos de células madre: i) células madres embrionarias; y ii) células madres adultas. Ambas sirven para la reparación del organismo. Lo que hace inigualables a estas células son tres conceptos: pueden dividirse y renovarse a sí mismas, no son especializadas (por lo que no cumplen ninguna función específica) y, por último, tienen la capacidad de convertirse en células especializadas. Es por esto que estas células son la base para los médicos y científicos en numerosas áreas de la salud y la investigación médica.

Por otro lado, la diferenciación celular es el proceso por el que las células de cierto linaje celular (determinado al formarse el embrión) sufren modificaciones de expresión en sus genes, de manera que obtienen la forma y la funcionalidad de cierto tipo celular. Este proceso es irreversible de forma natural.

La pluripotencia es la capacidad que tiene una célula madre para poder diferenciarse en cualquier otro tipo de célula, acotando la expresión de ciertos genes y reprimiendo la de otros. Una vez se pierde esta capacidad, no se puede recuperar de forma natural.

La capacidad de regeneración de las células somáticas varía según el tipo de tejido con el que se trate. Muchas enfermedades están asociadas a la disminución del número de poblaciones celulares en tejidos concretos, como por ejemplo las enfermedades neurodegenerativas.

Los experimentos de Yamanaka (2006) han abierto nuevas y prometedoras líneas de investigación dentro de la reprogramación genética que tienen como objetivos investigar posibles técnicas que permitan paliar la pérdida de las células como consecuencia de las enfermedades.

La primera de estas nuevas líneas se trata de la extracción de células diferenciadas de un paciente para posteriormente programar a una célula pluripotente. Tras

ello, dichas células pluripotentes son “transformadas” en el tipo celular deseado, e introducida nuevamente al paciente. La gran ventaja de este tratamiento es que son trasplantes autólogos y por tanto apenas hay probabilidad de rechazo.

Por otro lado, la segunda vía se está centrando en la regeneración desde dentro del propio tejido induciendo la transformación de células del propio órgano no afectados por la patología que repondrán las células que si están afectadas.

Actualmente esta línea de investigación se debe enfrentar al desafío de llevar a cabo una reprogramación terapéutica completa que consta de varios requisitos. Entre ellos se destacan:

- La elección de la célula que va ser reprogramada
- Debe ser capaz de autorregenerarse, así como compartir en la medida de lo posible un origen embrionario común, ya que esto facilita la relación de actividad genética entre la célula infectada y la célula reprogramada.
- La célula reprogramada debe ser capaz de integrarse dentro del nuevo tejido donde se encuentra y llevar a cabo su función como células de ese tejido

Hay que imaginar una célula como una gran mansión con millones de puertas. Durante el desarrollo embrionario las células madre tienen la mayoría de estas puertas abiertas. Sin embargo, durante la diferenciación, algunas puertas se van cerrando y solo quedan aquellas necesarias para que cada tipo celular lleve a cabo su función. Por tanto, esto es de gran utilidad para los investigadores, ya que pueden determinar qué puertas cerrar o abrir con el fin de poder transformar un tipo de célula en otras. [1]

Como una forma de ejemplificar estos conceptos ver la Figura 1.

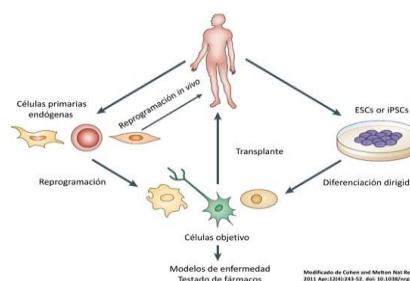


Fig. 1. Esquema de la reprogramación genética

2. Reprogramación Genética

La reprogramación genética consiste en el borrado y remodelación, durante el desarrollo en mamíferos, de las marcas epigenéticas, tales como la metilación del ADN. Por tanto, la base de la reprogramación es el uso de una serie de factores que permite borrar las marcas epigenéticas y así obtener células madres pluripotentes totalmente funcionales.

En 2006, Shinya Yamanaka, ganador del Premio Nobel, logró reprogramar células cutáneas para transformarlas en células madres. El objetivo de Yamanaka, como de su ayudante Kazutoshi Takahashi, consistió en tomar células del epitelio de ratones adultos para infectarlas con un virus diseñado en laboratorio con el objetivo de introducirles 24 genes concretos. Se observó cómo dichas células se transformaban en células pluripotentes.

Para este experimento se seleccionaron 24 genes candidatos y transfectaron fibroblastos embrionarios de ratón con estos genes en el locus Fbx15. Esto generó resistencia a G418 (resistencia a neomicina).

Se aislaron 4 factores que, tras técnicas como inmunotinción y PCR-RT, demostraron que son los que llevan a cabo la reprogramación. Dichos factores son (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) a los que denominó factores de Yamanaka. [2]

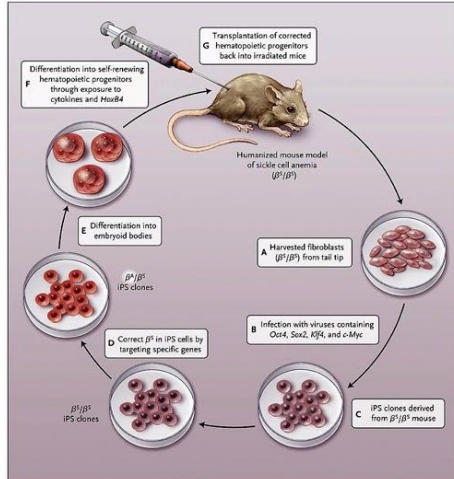


Fig. 2. Esquema de los experimentos de Yamanaka. Un cultivo de fibroblastos de ratón se somete a los factores maestros de Yamanaka para obtener células madres reprogramadas.

2.1. Regulación de los factores de Yamanaka

- *Oct 4*. Pertenece a la familia de factores de transcripción *Oct* y es clave para mantener la pluripotencia. Poca concentración de Oct4 es letal para los embriones, mientras que su sobreexpresión induce la diferenciación

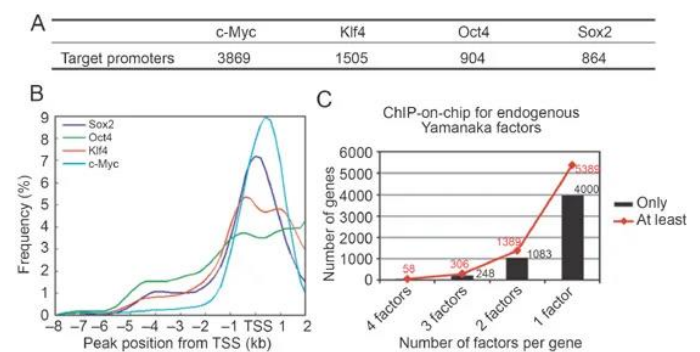
- *Sox2*. Colabora muy estrechamente con Oct4 en la regulación de genes implicados de la pluripotencia. No obstante, a diferencia de Oct4 se expresa además en células de la etapa tardía del desarrollo.
- *Klf4*. Pertenece a la familia de Kruppel-like y tiene un papel como *oncogén*, así como *anti oncogén*. Actúa previniendo la salida de células de su ciclo celular e inhibiendo a *c-Myc* (el cual provoca la apoptosis).
- *c-Myc*. Es un factor con múltiples dominios y un potente oncogén implicado en la proliferación celular y la replicación de ADN. No es crucial para llevar a cabo la reprogramación; sin embargo, sí influye en la eficiencia y en la cinética del proceso de replicación del ADN. [3]

En 2008, un grupo de investigación liderado por Liu, empleando técnicas analíticas avanzadas, demostraron la existencia de la secuencia diana de los factores propuestas por Yamanaka. [9] (Figura3)

Se observó además que los genes donde solo hay un factor (sin incluir a c-Myc) fueron reprimidos en gran medida.

A pesar de esto último, como se ha mencionado anteriormente, los factores clave para la reprogramación son Sox4, Oct4, y Klf4, lo que hace pensar que forman un complejo.

Para averiguar si interactúan entre sí, sobreexpresaron a Klf4 marcado con Oct4 y Flag. Tras esto, se inmunoprecipitan con un anticuerpo anti-Flag, y se observó que Klf4 se une a Oct4. Para determinar si Sox2 hace lo mismo se utilizó el mismo método.



A su vez para dirimir si este fenómeno se da sólo en células iPS (células pluricelulares inducidos) se repiten los

mismos experimentos en células embrionarias (ES) de ratón, tal y como se representa en la siguiente imagen (Figura 4). [4]

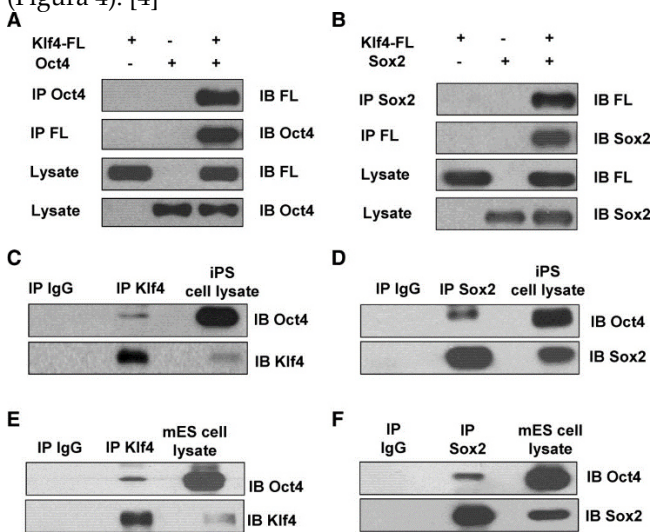


Fig. 4. Resultados de la unión entre factores donde se observa como el factor KLF4 se une a Sox2 y Oct4 tanto en células iPS como ES

Se ha demostrado además que el extremo C de Klf4 tiene tres estructuras de dedos de Zinc, un tipo de estructura secundaria de la proteína, que se cree generalmente que es el sitio de unión con el ADN. No obstante, mediante un ensayo de mutación de dichas estructuras y posterior inmunoprecipitación, se vio que disminuía la unión con Sox2 y Oct4. Por tanto, estos dedos de Zn tienen una función de unión con el resto de factores anteriormente explicadas.

Lo curioso es que mutaciones de dichos dedos de Zn nos hacen pensar que deberían tener pérdidas de función; sin embargo, se observó cómo los factores mutados compiten con el factor silvestre. Así bien, es cierto que los mutantes al tener menor afinidad con Sox2 y Oct4 carecen de activación transcripcional del gen diana. Así pues, los dedos de zinc son clave para la unión con el ADN y posterior activación de los genes.

En resumen, se ha demostrado la necesidad de Klf4 de unirse a los otros dos factores para inducir la reprogramación. A su vez, si se carece de la Klf4 exógena se puede inducir la reprogramación de células embrionarias mediante Klf4 endógenas. Tal y como se representa en la Figura 5. [4]

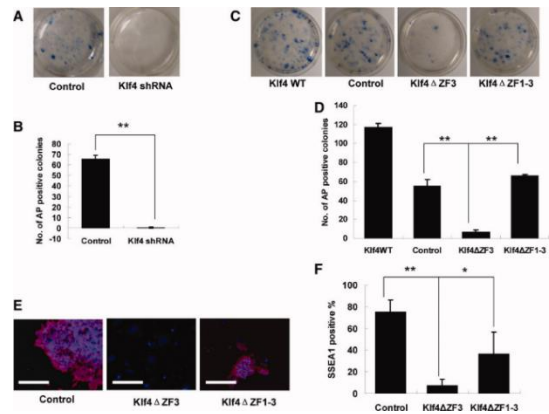


Fig. 5. Esquema de los resultados de la mutación de KLF4

A) La eliminación de *Klf4* endógeno implica una disminución de colonias B) Cuantificación de colonias de A C) La sobreexpresión del mutante disminuye la cantidad de colonias, mientras que la sobreexpresión del endógeno no tiene un efecto significativo D) Cuantificación de colonias en el C E) Tinción de las muestras donde se demuestra que el mutante inhibe la autorrenovación, mientras que el endógeno sigue dando un porcentaje de renovación F) Porcentaje de células positivas para SSEA 1.

3. APLICACIONES

3.1. Medicina regenerativa

El fundamento de la medicina regenerativa se basa en que células somáticas (células ya diferenciadas y con función específica) pueden ser extraídas del cuerpo de un paciente con una enfermedad degenerativa, como puede ser un defecto de visión, con el fin de ser reprogramadas (transformadas) en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs, siglas en inglés). Sin embargo, estas células pluripotentes presentan errores en la información genética (enfermedad). Por ello, se realiza una edición genética para corregir el defecto. Después, se cultivan esas nuevas células pluripotentes durante un tiempo y, finalmente, se reincorporan al paciente. Con el tiempo, dado que las nuevas células que se diferencian van a ser sanas, se cura la enfermedad degenerativa (en el caso de la visión, se curará poco a poco ese defecto, o bien se detendrá el avance del mismo). [5]

A priori, una solución que se podría probar para disminuir el tiempo que tardan en crecer las iPSCs es la de crear un "almacén" o "banco" en el que se pudiera almacenar iPSCs de pacientes sanos. De esta forma, en cuanto se detectará una enfermedad degenerativa en algún paciente, se podrían aplicar de forma inmediata este tratamiento para hacer desaparecer el problema rápidamente; sin embargo, para donar iPSCs, no todo el mundo es válido, ya que existe una probabilidad de rechazo inmunológico (el propio organismo detecte el tratamiento como extraño). Tampoco es práctico intentar buscar un donador específico para cada persona, ya que se necesitaría una gran cantidad de espacio para guardar iPSCs concretas de cada individuo, y no es una solución

práctica.

Haciendo referencia al apartado anterior, debemos hablar de los denominados “súper donadores”. Este concepto hace referencia al conjunto de personas de las que se pueden obtener iPSCs que pueden ser conferidas a muchas personas, ya que la probabilidad de rechazo inmunológico se reduce drásticamente (su haplotipo, es decir, su combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos, es homocigoto). Sin embargo, el problema que existe con los súper donadores es que son un número muy limitado de personas, i.e., en Japón, 2 súper donadores pueden donar a 30 millones de personas, pero sólo encontramos 1 súper donador entre 5000 personas. [6]

La existencia de dichas iPSCs, ya preparadas y procedentes de los súper donadores, permite reducir significativamente el tiempo que necesita todo el proceso desde la extracción de células somáticas hasta la inserción de las nuevas células en el paciente. Además, al reducir número de etapas y el tiempo del proceso, disminuye también el coste de producción. Por tanto, un enfermo podrá aumentar sus posibilidades de vivir al tener que esperar menos tiempo para su tratamiento y, además, en el caso de que necesite pagar por él, el precio será menor.

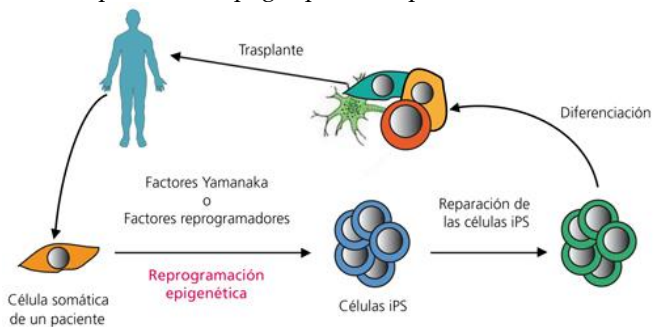


Fig. 6. Con la aparición de los súper donadores, las etapas de reprogramación genética y reparación de las células iPSCs se omiten.

3.2. Reprogramación farmacológica

La medicina regenerativa, como se ha explicado anteriormente, se basa en la capacidad de las células pluripotentes para diferenciarse en cualquier otro tipo de célula y, por otra parte, dividirse de forma ilimitada. Actualmente las células madre son la base de los estudios de regeneración de órganos y tejidos. El problema en esto es que las células madre se obtienen a partir de la manipulación genética de las células adultas. Esta manipulación es a veces poco segura, ya que es necesario introducir genes externos y normalmente, esto se hace a través de un virus. El Centro Roddenberry para la Medicina y la Biología de las Células Madre de los Institutos Gladstone, en Estados Unidos, han realizado estudios que demuestran que también se puede realizar la reprogramación de células adultas a células madre, farmacológicamente. Al contrario de lo que ocurre con la

manipulación genética, la adición de fármacos es una manera segura y eficaz de reprogramar células adultas en células madre, con el fin de poder inducir la diferenciación de estas células madre en células miocárdicas y neuronas. [7].

Sheng Ding explicó que la ventaja de esta forma de reprogramar células, es la de generar nuevas células en el mismo lugar donde se produjo la lesión. El objetivo de este método es poder tratar en un futuro enfermedades como el Parkinson con fármacos que ayuden al cerebro y al corazón a poder reparar las lesiones de las células a partir de células ya presentes en su tejido. Sorprendentemente, la regeneración natural que tienen animales como los tritones o salamandras, son muy similares a esta. [8]

El corazón adulto posee una capacidad limitada para generar nuevas células. El objetivo de muchos estudios ha sido encontrar una forma de sustituir las células cardiacas perdidas tras un infarto miocárdico. El problema se encuentra cuando las células que se han trasplantado no son capaces de sobrevivir o no pueden integrarse de forma adecuada en el corazón. Además, existe un número limitado de células madres que pueden transformarse en células cardiacas.

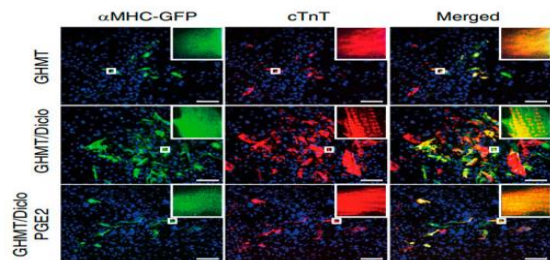


Fig. 7. Un antiinflamatorio común potencia la reprogramación cardíaca.

Se ha usado la reprogramación farmacológica para transformar células cicatrizantes del corazón en células miocárdicas. Esta técnica, además, posibilita que la transformación en las nuevas células se lleve en el propio músculo cardíaco. El proceso de la reprogramación comienza con la transformación de las células de la piel en células madre multipotentes (iMS, siglas en inglés). Para ello, se utilizan una variedad de compuestos químicos, que son seleccionados mediante pruebas de “ensayo y error”. Después, las iMS son tratadas por un segundo conjunto de fármacos y factores de crecimiento que son los que la inducen a diferenciarse en células del miocardio. Cabe señalar que el 97% de las células transformadas tienen capacidad para latir y responden adecuadamente a los estímulos de las hormonas. En los experimentos realizados, se usaron como organismo modelo los ratones, y en estos, esta célula transformada era indiferenciable del resto de células miocárdicas.

En un segundo estudio publicado en la revista *Cell Stem*

Cell, los investigadores utilizaron esta técnica para crear células progenitoras neuronales a partir de la piel del ratón. Los fármacos utilizados en este experimento, permitieron que, en solo 10 días, las células progenitoras neuronales, capaces de diferenciarse a cualquier neurona del cerebro, fueran funcionales. Estas células no solo se desarrollaron espontáneamente en los tres tipos básicos de células cerebrales (neuronas, oligodendrocitos y atrociitos), sino que también tuvieron la capacidad de autorreplicarse. El con-autor de esta investigación, Yadong Huang, concluyó que estas células neuronales podrían ser utilizadas en un futuro en terapias de reemplazamiento celular para enfermedades neurodegenerativas (como el Parkinson o el Alzhéimer).

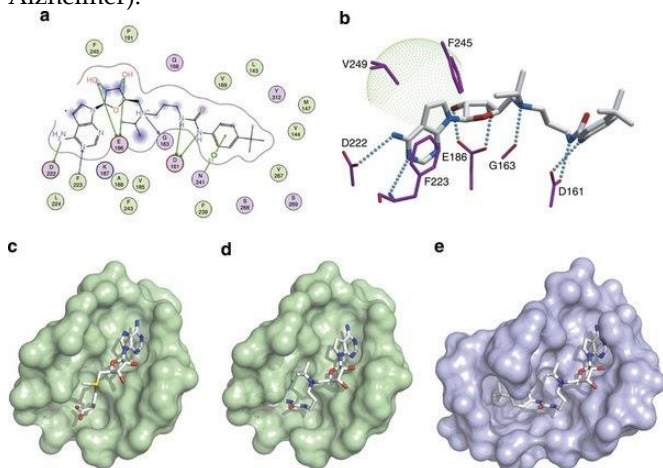


Fig. 8. Esquema de la estructura 3D de los fármacos

4. CONCLUSIONES

Como se ha visto durante la elaboración de este trabajo, la reprogramación genética es una vía muy prometedora que actualmente ya está dando resultados, aunque siempre hemos de mejorar, desarrollar y afinar estos métodos para conseguir resultados económicos asumibles, así como mejorar las técnicas sanitarias y poder utilizar estos conocimientos para aplicarlos a las necesidades del hombre.

Y mirando hacia un futuro más lejano, cabe la posibilidad de que seamos capaces de añadir estos fármacos al cerebro a la médula espinal, y que estos actúen rejuveneciendo las células cerebrales en tiempo real.

REFERENCIAS

- [1] F. Ortega de la O, "Nuevas estrategias en el campo de la medicina regenerativa: la reprogramación celular," Feb. 2017.
- [2] "SAVALnet - Ciencia y Medicina - Progresos Médicos." [Online]. Available: <https://www.savallnet.ec/cienciaymedicina/progresosmedicos/11930.html>. [Accessed: 22-Mar-2020].
- [3] O. Chaparro and O. Beltrán, "REPROGRAMACIÓN NUCLEAR Y CÉLULAS PLURIPOTENTES INDUCIDAS," 2009.
- [4] Z. Wei et al., "Klf4 Directly Interacts with Oct4 and Sox2 to Promote Reprogramming," *Stem Cells*, vol. 27, no. 12, p. N/A-N/A, Dec. 2009, doi: 10.1002/stem.231.
- [5] "(143) A New Era of Medicine with iPS Cells - Lecture by Professor Shinya Yamanaka - YouTube." [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=PTkCDDUbsBc>. [Accessed: 24-Mar-2020].
- [6] "(143) Yamanaka Factors and Stem Cells: The Future of Medicine - YouTube." [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=9t3WGWb3Q>. [Accessed: 24-Mar-2020].
- [7] "Un anti-inflamatorio común potencia la reprogramación cardíaca." [Online]. Available: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/16242/un-antiinflamatorio-comun-potencia-la-reprogramacion-cardiaca>. [Accessed: 24-Mar-2020].
- [8] "Crean células madre a partir de células de la piel sin recurrir a la manipulación genética." [Online]. Available: https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-crean-celulas-madre-partir-celulas-piel-sin-recurrir-manipulacion-genetica-201604282127_noticia.html. [Accessed: 24-Mar-2020].
- [9] X. Liu et al., "Yamanaka factors critically regulate the developmental signaling network in mouse embryonic stem cells," *Cell Res*, vol. 18, no. 12, pp. 1177-1189, Dec. 2008, doi: 10.1038/cr.2008.309.



Álvaro Fernández Bonilla nació el 25 de septiembre del 2000 en Córdoba. Graduándose en el Bachillerato en el colegio Trinidad de Córdoba en 2018. Cursa actualmente 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.



Ainoa Viana Pareja nació el 11 de febrero del 2000. Graduándose en el Bachillerato en el Instituto Ítaca de Tomares en 2018. Cursa actualmente 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.



Pedro Nolasco Jiménez Morillo nació el 1 de mayo del 2000 en Sevilla. Graduándose en el colegio Altair de Sevilla en 2018. Cursa actualmente 4º de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

La crisis de los opioides en EEUU: una perspectiva químico-forense

María Guadalupe García-Ceballos Sánchez

Resumen— Se aborda en este artículo el fenómeno conocido como crisis de los opioides, que se ha venido desarrollando en Estados Unidos desde la década de los 90, y es responsable de unas 90 muertes por sobredosis al día, de media, en ese país. Exploramos y reflexionamos sobre las causas a las que apunta la literatura, el especial papel de la adicción como proceso químico, y las consecuencias jurídicas que ha entrañado como problemática nacional de salud pública, tanto a nivel general como en procesos judiciales activos en particular. Analizamos asimismo si esta amenaza puede ser extrapolable a España, y mencionamos determinadas ideas en clave de tratamiento que se proponen desde el campo de la química.

Palabras Clave— Opioides, Adicción, Medicamentos, Crisis Sanitaria, Legislación farmacológica, Políticas Públicas

1. INTRODUCCIÓN

El presente siglo se ha visto marcado por una grave pandemia que ha estado en boca de todos; y, sin embargo, no será esta la que más lo caracterice, o el suceso clave que nos defina como sociedad a ojos de los antropólogos futuros. Una serie de epidemias llamadas “silenciosas”, que se han venido desarrollando previa y simultáneamente, resultan aún más reveladoras acerca del hijo (e hija) promedio de la posmodernidad. No hay más que introducir en cualquier buscador el término para obtener resultados como obesidad, aislamiento y soledad, trastornos de ansiedad, conductas compulsivas y adictivas, suicidio. La sociedad de consumo nos colma de todo aquello que podamos llegar a requerir, y, con frecuencia, también de lo que no. ¿Podrían algunos de estos males erradicarse si se dejasen de generar necesidades artificialmente con ánimo de lucro? ¿Seríamos más felices si aprendiésemos a tolerar la frustración de no tenerlo todo al instante, a convivir con el dolor?

Uno de los grandes eslóganes de *Purdue Pharma*, la empresa comercializadora del medicamento *OxyContin*, cuyo principio activo es la oxicodeona (analgésico sintetizado a partir de la tebaína, alcaloide presente en el opio) [1] fue que “no tenemos por qué vivir con dolor” ejemplificando el argumento con casos que generan inmediato consenso social [2]: pacientes oncológicos y personas con enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple, que ven gravemente empeorada su calidad de vida si no se tratan con la intensidad que sus dolencias requieren.

Nos proponemos, con este artículo, explorar las consecuencias de una sobre-generalización del argumento en cuestión, que ha conllevado que millones de personas traten de apaciguar sus particulares dolores -tanto físicos como psicológicos- recurriendo por desinformación a medios potencialmente peligrosos.

2. MECANISMO BIOQUÍMICO DE ADICCIÓN

Los opioides u opiáceos interactúan con nuestro sistema nervioso de manera diferente a otras sustancias estupefacientes o psicotrópicas, y puede decirse que se encuentran en la mitad superior de la pirámide en términos de nocividad, entendida como daño causado al consumidor y potencial de adicción. En particular, la heroína, la droga ilegal más representativa de este grupo, se corona como la más perjudicial [3].

Una característica sencilla de comprender y muy ilustrativa que muchas drogas tienen en común, es la de parecerse en su estructura y propiedades químicas a sustancias endógenas generadas por el organismo. Como podemos ver en la imagen, la norma general para los opioides es una similitud a la molécula de endorfina, con anillos aromáticos, grupos metilo, y presencia asimismo de oxígeno, hidrógeno y nitrógeno. Este último elemento determina la activación de los opioides, ya que el grupo amino al que pertenece se ioniza en entornos en los que pueda entrar en contacto con H₂O, como sería el torrente sanguíneo [4].

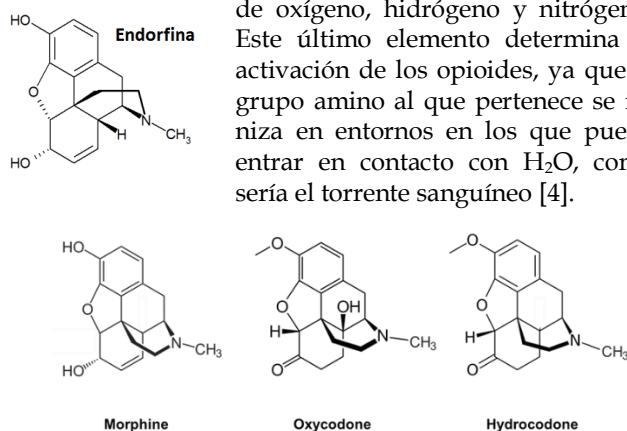


Fig. 1: comparación entre la endorfina (endógena) y varias moléculas opioides.

Las endorfinas, péptidos llamados “hormona de la felicidad” u “opio cerebral”, se liberan por la glándula pituitaria y el hipotálamo directamente a áreas del cerebro responsables de la supresión del dolor en situaciones de presencia de este o de estrés, con el fin de hacer frente al

mismo, o en actividades que relacionamos directamente con el placer (hacer ejercicio, reír, acariciar...) [5].

Existen tres tipos de receptores opioides, μ , κ y δ . Cada uno es más sensible a determinadas variedades de neurotransmisores (o sustancias exógenas, ya que del mismo modo que hay más de un neurotransmisor opioide, aunque el principal sea la serotonina, hay también variedad de opioides exógenos estructuralmente diversos), y están presentes a lo largo de todo el sistema nervioso; El mecanismo de transducción de señales, o sinapsis, funciona a través de proteínas. Algunas de ellas son inhibidas por el opioide, que propicia asimismo la apertura de canales de K^+ y el cierre de los canales de Ca^{2+} , contribuyendo a una hiperpolarización de la célula nerviosa, y con ello a fuertes restricciones en los impulsos nerviosos [6]. En definitiva, "bloquea" nuestra capacidad para percibir un dolor que, realmente, no desaparece, sino queda eficazmente encubierto.

Las drogas de las que hablamos, al asemejarse (naturalmente o por haber sido diseñadas para ello) a esos neurotransmisores, actúan sobre esos mismos circuitos y, al poder suministrarse a discrecionalidad, generan tolerancia rápidamente [7]. El cuerpo, al recibir las desde el exterior, deja de segregar endorfinas, por lo que comienza a depender de recibir la sustancia externa (en dosis cada vez mayores) para alcanzar ese estado de ausencia de dolor y bienestar al que es tan fácil acostumbrarse.

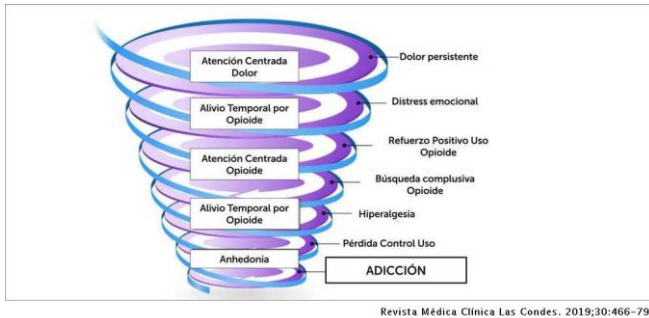


Fig. 2: ciclo de adicción causado por medicamentos opioides.

Ante la eventual retirada de la droga, el organismo requiere de un lapso de tiempo para volver a segregar esas moléculas cuya fabricación había suprimido por innecesarias, teniendo lugar ese *shock* conocido como síndrome de abstinencia, que conlleva desajustes tanto fisiológicos como comportamentales debidos al proceso gradual readaptativo que debe atravesarse. En el caso de las sustancias de nuestro interés, estaríamos hablando de síntomas gastrointestinales, calambres, dolores o temblores musculares, sudoración y escalofríos, aceleración de la frecuencia cardíaca, cambios en la presión arterial, irritabilidad, trastornos del estado de ánimo y del sueño [8].

Estudios recientes de revisión de la literatura [9] recogen que el consumo prolongado (mediado usualmente por la adicción) de derivados del opio, produce incluso modificaciones epigenéticas perdurables en el ADN de las células, que condicionarían auténticos cambios en la operativa del sistema nervioso. Esas modificaciones no com-

prenderían mutaciones genéticas como tal (no alteran la secuencia del ADN), pero sí inciden sobre la cromatina, sufriendo las histonas (principales proteínas que la conforman) modificaciones covalentes que alteran su sujeción a través de acetilación. Se han comenzado a detectar relaciones causales entre estas anomalías celulares (fisiológicas y en su actividad de transcripción de ADN) y particularidades comportamentales inducidas por los opioides.

En base a estas consideraciones, encuadraríamos el concepto de adicción en el marco de la ausencia de interés o la incapacidad para extraer placer de todo aquello que no esté relacionado con la sustancia externa a la que se es adicto, sin perjuicio de la posibilidad de que esa situación más o menos puntual pueda conllevar cambios bioquímicos crónicos.

3. ANTECEDENTES DE HECHO E IMPLICACIONES JURÍDICO-CRIMINOLÓGICAS

La conclusión de la crisis, ya sea como cuestión de salud pública o como disyuntiva judicial, es aún desconocida. Comenzó presentándose ante el público como la anécdota de que algunos "adictos" (usuarios ya de otras drogas "duras") aislados habían aprendido a burlar los sistemas de seguridad implantados en los medicamentos opiáceos, y ha terminado suponiendo lo que el entonces Presidente Trump llegó a calificar de "emergencia sanitaria nacional" en el año 2017.

Three Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths

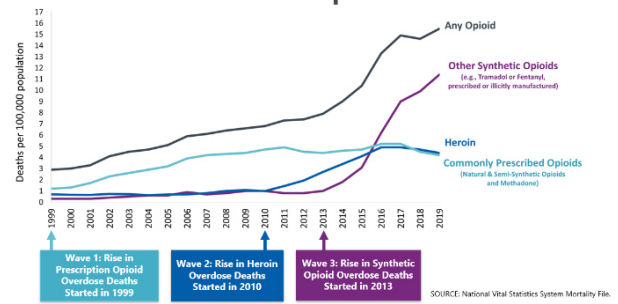


Fig. 3: Las tres olas que han caracterizado la crisis de los opioides, ilustradas según muertes por sobredosis por cada 100.000 personas.

3.1. De pacientes a "junkies"

En efecto, lo que hoy llamamos "crisis" comenzó como la introducción exitosa en los círculos médicos de sustancias totalmente avaladas por agencias nacionales, que servirían, según la evidencia proporcionada por las propias compañías farmacéuticas y no identificada en ese momento como cuestionable por el filtro institucional, para tratar, además de dolores derivados de enfermedades graves, otros agudos y puntuales como los musculares, la odontalgia, e incluso los debidos a gripes y resfriados. Ello nos permite ya vislumbrar que los protagonistas de la historia no son, en este caso, personas que por situaciones de vulnerabilidad psicosocial o exclusión se hayan visto abocadas al consumo, sino que sencillamente eran

personas comunes que, sin sospechar ninguno de los efectos colaterales, pensaron en un momento dado que hacían lo mejor por su salud.

Más allá de los indicadores sanitarios (ingresos, tratamientos de desintoxicación, autopsias con resultado de sobredosis...) y criminológicos (detenciones y sentencias condenatorias por delitos relativos al tráfico, contra la propiedad, fraudes, o incluso contra las personas, íntimamente relacionados con conseguir la droga por vía de prescripción o mediante mercado subsidiario), abundan los testimonios que ligan la crisis a situaciones de ruptura familiar, endeudamiento y abandono de puestos de trabajo, aumento de la prostitución marginal, sinhogarismo, descuido de hijos menores y un subsecuente colapso de los servicios sociales [10].

Si bien la magnitud del daño no puede achacarse en su integridad a los medicamentos opioides, resulta innegable que estos actuaron como portal de entrada, desde el que, una vez adictos, muchos consumidores dieron el salto a otros opiáceos ilegales, más baratos y sencillos de conseguir. De este modo se explica el sustrato que dio lugar a las diferentes olas de la epidemia: opioides con receta-heroína-opioides sintéticos.

3.2. Demandas millonarias sustentadas en la incentivación de la epidemia

¿Cómo se explica que cientos de miles de personas ajenas a todo consumo de drogas duras se interesen súbitamente por los opioides? Cabe condensarlo en dos conceptos; malas prácticas farmacológicas y redes de influencia [11].

La campaña de las farmacéuticas, cuyo ejemplo perfecto es *Purdue Pharma*, se construyó sobre dos grandes ejes: conquistar al consumidor manipulando el ideario popular, y dominar al distribuidor de una forma más sofisticada. Se le hace creer mediante argumentos técnicos que obra correctamente al propiciar la expansión del producto, o, se logra, idealmente, que ni siquiera llegue a plantearse tal cuestión. Nótese que la terminología es económica; así fue como los productores de medicamentos opiáceos enfocaron esta empresa, sentando el objetivo de colonizar el mayor margen posible de lo que consideraron el mercado, expandiendo su público diana hasta límites insospechados.

Para conquistar el mercado, las empresas productoras se valieron de multitud de estrategias [13], como son el intercambio de favores con representantes públicos, marketing agresivo a través de medios de comunicación y visitantes médicos, donaciones a instituciones educativas y asociaciones relacionadas con el dolor, regalos y pagos a facultativos, y fuerte inversión en la apariencia de robustez de los estudios que respaldaban sus tesis. Hemos seleccionado algunos de los eslóganes y la terminología que se acuñaron a estos efectos:

La premisa estrella fue: *"only 1% become addicted"*, una afirmación que surgió de la tergiversación de cierta publicación sin vocación alguna de evidencia absoluta y que se ha venido considerando como detonante singular. Ante unos datos tan favorables, todo aquel Doctor reticente a la

prescripción era calificado como "opiófobo" y negligente del *"quinto signo vital"*. En cuanto al público general, los términos eran los siguientes [12]: *"when you know NSAIDs or acetaminophen will not be enough"*, o, *"one to start and to stay with"*. Como podemos comprobar, se deja en manos del paciente la baremación de la conveniencia de emplear "x" o "y" fármaco; es más, la decisión estaría sustentada en un supuesto "saber" que respondería a una percepción tan subjetiva como puede llegar a ser la del dolor [14]. Efectivamente, este no debe considerarse ni mucho menos un síntoma irrelevante a la hora de ponderar un tratamiento, lo cual no significa que deba otorgársele un estatus que, desde un punto de vista lógico, no es tal; si algo tienen en común los signos vitales, es su susceptibilidad de ser medidos mediante parámetros objetivos (por mucho que sus resultados se presten a interpretación), mientras que, para el dolor, esa posibilidad no existe.

No es de extrañar que las últimas noticias [15] sugieran que *Purdue* deberá responder en gran medida del perjuicio causado, al igual que ha ocurrido con otras compañías farmacéuticas (*Insys, Johnson & Johnson, Teva* [16]), que han enfrentado incluso responsabilidades personales de sus directivos. El más reciente acuerdo sobre la mesa, aún pendiente de formalizar, ofrece 6 miles de millones de dólares de indemnización, tras el rechazo por parte de un Juez Federal del anterior: 4,3 miles de millones a cambio de no responder de más demandas por parte de particulares, asociaciones y Estados.

La clave para la obtención de victorias judiciales a diferentes escalas no ha residido en el hecho de que estas empresas ideasen y comercializasen productos peligrosos. Como sabemos, tanto el tráfico jurídico como las ciencias experimentales, presuponen que no hay sustancia intrínsecamente inocua, por lo que prevén umbrales de riesgos aceptables en torno a los que operamos. Lo que ha ocurrido en este caso ha sido que los riesgos previsibles se han materializado precisamente a fuerza de omitir intencionadamente las debilidades del producto, lo cual ha quedado indefectiblemente acreditado ante los tribunales, que parecen cada vez más proclives a aceptar la hipótesis de correlación entre prescripciones injustificadas, adicción y resultados lesivos.

3.3. Cambio de paradigma normativo

El expresidente Trump firmó, un año después de declarar el estado de emergencia nacional, la Ley Alexander [17], que incluye una serie de medidas enfocadas a reforzar la atención sanitaria para la deshabituación, liberando fondos y facilitando la prescripción de medicamentos empleados para superar la adicción. Asimismo, incentiva programas de formación especializada acerca de dolor y adicción, y cooperación entre administraciones para evitar la entrada de opioides sintéticos en el país.

Pese a que es positivo que se demuestre preocupación institucional por la cuestión, algunos expertos han expresado sus dudas acerca de la efectividad práctica de la regulación, pues la financiación que la ha acompañado no ha sido especialmente cuantiosa, y las partidas finales que

se destinen dependerán de la previa aprobación del Congreso, por lo que sus efectos a día de hoy son inciertos, máxime tras la pandemia de Covid-19, que ha agravado las cifras de sobredosis por opioides, particularmente, sintéticos.

4. ¿DEBERÍAMOS ESTAR PREOCUPADOS EN ESPAÑA?

No hay visos de que el caso estadounidense sea un precedente para nuestro país, ni, en general, para ningún Estado sujeto a la rigurosa legislación farmacéutica que caracteriza a la Unión Europea.

Ahondando en las causas de que la epidemia se produjese en EEUU, resulta llamativo el señalamiento casi unánime que la literatura científica hace de un evento que, en principio, no debiese haber tenido mayor importancia: La carta de *Porter y Jick* en 1980, publicada en el *New England Journal of Medicine*. El texto (que no era en rigor un estudio científico, sino un simple apunte condensado en un párrafo) reflejaba una apreciación de los autores acerca de la ratio de adicción de pacientes hospitalizados (adjetivo que no resulta baladí, ya que equivale a sujeción a un control especializado estrecho) y mencionaba que de entre 11.882 pacientes, sólo 4 habían desarrollado adicción [18]. La difusión de estos datos fue amplia, y se empleó en los años siguientes para respaldar la seguridad de los medicamentos opioides, siempre sin contextualizar de forma apropiada la afirmación de que eran poco adictivos.

No obstante, parece acertado introducir también otras variables de corte sociológico, cultural y político-legislativo (además de la presión de las farmacéuticas, que ya hemos tratado) que explicasen que el fenómeno no es una simple cuestión sanitaria que pueda aflorar espontáneamente en cualquier punto del mundo, sino que vino dado por factores nacionales concretos. En palabras de David Pere Martínez Oró [19], *“La carta pudo impactar en la práctica médica norteamericana con tanto frenesí porque la realidad sociopolítica lo permitió. Si la legislación, el sistema de salud, la relación médico-paciente, el control sobre la industria o los malestares de ciertas capas de población hubiesen sido de otra naturaleza, la crisis de opioides hubiese tomado otras formas, o tal vez nunca se hubiese producido”*.

Quizá resulte falaz, sin embargo, afirmar que España se encuentra excluida de toda posibilidad de brotes parecidos al estadounidense por el hecho de no compartir sus factores desencadenantes; los opioides no son, en efecto, ni parece que vayan a convertirse, en métodos habituales y desproporcionados de analgesia, pero no hay más que cambiar de variedad de sustancia y de dolencia para hallar cifras más alarmantes. Los ansiolíticos y sedantes, grupo de entre el que destacan las benzodiazepinas, nos colocan a nivel europeo en segundo puesto en prevalencia de consumo [20]. Ante la saturación de la sanidad pública, infraequipada para hacer frente a la avalancha de problemas incipientes de salud mental que se le presentan, es una práctica habitual que profesionales generalistas (de atención primaria) prescriban estos fármacos sin

una evaluación previa por parte del especialista, y sin el seguimiento adecuado (que pasaría por informaciones detalladas sobre las implicaciones de su uso y revisiones periódicas, pero se limita a una prescripción prácticamente *sine die*) [21]. Como vemos, contamos con ciertas condiciones particulares propicias para originar nuestro propio modelo nacional de epidemia silenciosa.

5. CONCLUSIONES

Para terminar, llevaremos a cabo una breve revisión de ciertas soluciones basadas en la química, que, de la misma manera que juega un papel en la adicción, puede contribuir a su alivio.

La primera y más conocida es el tratamiento agonista [22], es decir, el suministro controlado de sustancias que, de la forma en que hemos abordado en el apartado 2, sean afines a los receptores opioides, de tal manera que se sustituye la sustancia más nociva por otra que no causa los efectos de la droga (no te “vuela”) pero sí previene los síntomas de la abstinencia. La buprenorfina y la metadona se han venido empleando ampliamente, pero esta es una línea de investigación a la que sin duda pueden seguir haciéndose aportes. Igualmente, puede lograrse, ya desde el inicio de la cadena, producir opioides con fines médicos que conserven sus efectos, pero sean menos adictivos [23]. Añadiendo un átomo de flúor cerca del nitrógeno que media la activación, se consigue que la molécula se cargue positivamente y rebaje los niveles de acidez en los que se activa, de manera que pueda dirigir su acción exclusivamente hacia tejidos dañados, que naturalmente sufren procesos de acidosis. Con la modificación de la molécula se evita, pues, que el mayor centro de receptores opioides, el cerebro, se vea implicado innecesariamente. Un razonamiento parecido se ha seguido en el novedoso diseño de una vacuna que pretende suprimir el efecto de la adulteración de heroína con fentanilo [24], una mezcla potencialmente mortal por potenciar los efectos hipóxicos que posee cada una de las drogas.

Asimismo, los expertos abogan por acrecentar las bibliotecas de referencia supranacionales y normalizar los materiales y técnicas empleados en el análisis, lo cual favorecería un conocimiento compartido más amplio, acompañado de la implementación de algoritmos de búsqueda para la detección rápida y eficaz de derivados aún desconocidos. Una cooperación más estrecha permitiría no sólo salvar vidas, sino, además, una imagen mucho más certera sobre el alcance real de las muertes [25].

No obstante, y como venimos diciendo, la raíz del problema es multifactorial y, por desgracia, no basta abarcarla desde el punto de vista químico, sino que este debe contemplar una variedad de aspectos psicosociales. En resumen, es importante cuestionar la “cultura de la medicación”, ponderando individualmente y desde la *lex artis científico-médica* la pertinencia real de cada tipo de medicamento, recurriendo a métodos lo menos invasivos posibles que traten la fuente del dolor, y enfocando el tratamiento desde una perspectiva holística, sin echar

mano injustificadamente -tanto individual como institucionalmente- del parche económico en tiempo y dinero: el corte de la corriente nerviosa para dejar de sentir.

REFERENCIAS

- [1] Enciclopedia de la web Química.es <https://www.quimica.es/enciclopedia/Oxicodona.html>
- [2] Lurie, J, "Unsealed documents show how Purdue Pharma created a «pain movement»" *Mother Jones Magazine*, August 29th, 2019 <https://www.motherjones.com/crime-justice/2019/08/unsealed-documents-show-how-purdue-pharma-created-a-pain-movement/>
- [3] D. Nutt, L.A. King, W. Saulsbury, C. Blackmore, "Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse" *The Lancet*, vol. 369, 24th march, 2007.
- [4] ,[23] A. W Harrison, "Designing less addictive opioids through chemistry" *The Conversation*, 16th July, 2021 <https://theconversation.com/designing-less-addictive-opioids-through-chemistry-163557>
- [5] C. Sánchez Mora y M.E. Beyer "Las Endorfinas", Revista *¿Cómo moves?* N° 29, UNAM <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/29/las-endorfinas>
- [6] E.J. Florentino Muñoz, "Péptidos opioides endógenos, dolor y adicción", *BUN Synapsis Vol.3 No.1* Septiembre - Diciembre 2010.
- [7] Dr. J.P. Acuña, "Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico" *Revista Clínica Médica Las Condes* 2019; 30(6) 466-479, <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.10.004>
- [8] Web Mayo Clinic, "Reducción progresiva del uso de opioides: cuándo y cómo hacerlo" <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/prescription-drug-abuse/in-depth/tapering-off-opioids-when-and-how/art-20386036>
- [9] C. J. Browne, A. Godino, M. Salery, E. J. Nestler, "Epigenetic mechanisms of opioid addiction", *Biological Psychiatry January 1, 2020*; 87:22-33 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.027>
- [10] J. C. Veilleux, P. J. Colvin, J. Anderson, C. York, A. J. Heinz, "A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and Psychosocial interventions to treat opioid addiction", *Clinical Psychology Review* 30 (2010) 155-166, doi:10.1016/j.cpr.2009.10.006.
- [11] , [15] Marks J. H, "Lessons from corporate influence in the Opioid Epidemic: Towards a norm of separation". Mayo de 2020, *Journal of Bioethical Inquiry*. <https://doi.org/10.1007/s11673-020-09982-x>
- [12] K. Crowe, "New questions about old Canadian study foreshadowing opioid crisis", *Web CBC News*, 2nd July, 2018 <https://www.cbc.ca/news/health/second-opinion180602-1.4687687>
- [13] Art Van Zee, M.D. "The promotion and marketing of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy", *American Journal of Public Health*, Vol. 99., 2009.
- [14] M.S Walid, S.N. Donahue, D. M. Darmohray, L. A. Hyer Jr, J. S. Robinson Jr, "The fifth vital sign - What does it mean?" 2008 *World Institute of Pain*, 1530-7085/08/\$15.00, *Pain Practice*, Volume 8, Issue 6, 2008 417-422.
- [16] J. Smyth, "Sackler owners offer up to \$6bn to settle Purdue Pharma bankruptcy", *Financial Times* web, 18th February, 2022 <https://www.ft.com/content/7169d255-1774-416f-aaf3-1066091f179a>
- [17] G. López, "Trump just signed a bipartisan bill to confront the opioid epidemic", *Vox news site*, 24th October, 2018 <https://www.vox.com/policy-and-politics/2018/9/28/17913938/trump-opioid-epidemic-congress-support-act-bill-law>
- [18] S. Zhang, "The One-Paragraph Letter From 1980 That Fueled the Opioid Crisis", *The Atlantic* website, 2nd June, 2018 <https://www.theatlantic.com/health/archive/2017/06/nejm-letter-opioids/528840/>
- [19] , [20] D. P. Martínez Oró, "Opioides en España. Ni repunte de la heroína, ni crisis de opioides a la americana", *Episteme, Investigación e Intervención social* 2019. p. 97-99, p. 63.
- [21] M. Zuñil, A. Pascual, "Tu madre también se droga (pero con receta)", *Web de El Confidencial*, 25 de enero, 2017 https://www.elconfidencial.com/espana/2017-01-22/opioides-ansioliticos-tramadol-oxycotin-alprazolam-diazepam-benzodiacepinas_1319536/
- [22] "Opioid Agonist Therapy", *Centre for Addiction and Mental Health*, Toronto, 2016.
- [24] J.N. Lee, L.M. Eubanks, E. Beverly, B. Zhou, K.D. Janda, "Improvements on a chemically contiguous hapten for a vaccine to address fentanyl-contaminated heroin" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116225>
- [25] J. B. Morrow, J. D. Roper-Miller, M. L. Catlin, A. D. Winokur, A. B. Cadwallader, J. L. Staymates, S. R. Williams, J. G. McGrath, B. K. Logan, M. M. McCormick, K. B. Nolte, T. P. Gilson, M.J. MeneNdez, and B. A. Goldberger, "The Opioid Epidemic: Moving Toward an Integrated, Holistic Analytical Response", *Journal of Analytical Toxicology*, 2019. doi: 10.1093/jat/bky049



Mª Guadalupe García-Ceballos Sánchez

Estudiante de 5º curso del doble grado en Derecho y Criminología (UPO), y opositora al Cuerpo de Ayudantes de Instituciones Penitenciarias. Ha realizado programas de voluntariado en el CP Sevilla I y la Unidad Móvil de atención a la Mujer en situación de prostitución, contextos en los cuales las drogadicciones tienen una incidencia específica.

La degradación de la seda por los tintes

Maira Morales Muñoz

Resumen—La seda es uno de los tejidos más empleados en el patrimonio textil, la diversidad de sus matices imprime significado a las piezas fabricadas con ellas. Este artículo tiene como objetivo el estudio de la degradación de esta fibra para comprender los procesos de alteración provocados por la tinción de métodos tradicionales. Tras este análisis, los resultados obtenidos son que el tinte pastel produce menos alteraciones que el kermes o la agalla, siendo este último el más agresivo. Por lo que se concluye que, los procesos de tinción son parte activa de las alteraciones que presentan las obras en la actualidad, y que son más o menos graves según el colorante empleado.

Palabras Claves— Degradación, Mordientes, Naturales, Seda, Tintes.

1. INTRODUCCIÓN

La seda es de las fibras más usadas a lo largo de la historia en bienes culturales, participando en la composición de indumentaria, tapices, mantos, banderas, reposteros, bordados, etc. Su producción en la península ibérica está asociada al imperio Al-Ándalus hacia el año 740[1], creándose un próspero comercio en torno a la sericultura y a la producción de tintes.

Según la documentación[1],[2], este mercado llevó a tierras íberas al desarrollo de la agricultura de plantas tintóreas, como la hierba pastel, la gualda, la rubia o el azafrán; y de la cría de insectos como el quermes. Sin embargo, su aplicación en los tejidos siempre ha sido uno de los secretos mejor guardados de los tintoreros, no siendo hasta el s. XVI cuando aparecen los primeros tratados. Gracias a ellos, hoy se tiene un conocimiento más profundo sobre la manufactura del patrimonio textil. De ese modo, se sabe que según el tinte que se fuera a usar, el proceso, los mordientes y aditivos variaban[2],[3].

En base a ese conocimiento, y desde el punto de vista conservativo, si con cada color que se fijaba a la seda se empleaba un proceso completamente diferente ¿Cuál era el comportamiento del tejido tras la tinción?, ¿qué matices eran más agresivos para la fibra? El objetivo de este artículo es responder a esas preguntas por medio del estudio de las recetas tintóreas, y de la degradación de la seda prístina frente a los agentes externos.

2. COMPOSICIÓN DE LA FIBRA DE SEDA

La fibra de la seda es un polímero compuesto por fibroína y sericina.

La fibroína es el componente de mayor porcentaje en la seda, se caracteriza por estar formado por regiones cristalinas que se intercalan con regiones amorfas Fig.1[4]. Las regiones cristalinas son el 60% de la masa de la seda, vienen determinadas por su estructura secundaria en forma de hoja plegada β , constituida por una estructura primaria compuesta principalmente por una secuencia de

aminoácidos hidrófobos, como son glicina, alanina, serina y tirosina[5]. Las regiones amorfas vienen determinadas por una estructura secundaria en hélice α y espiral aleatoria, compuesta principalmente de aminoácido hidrófilos, como son serina, treonina, arginina y lisina,[4],[5].

La sericina constituye el 20-30% de la masa de la seda, actúa como aglutinante de los filamentos del núcleo de la fibroína. Su composición viene determinada por las regiones amorfas con una estructura secundaria en forma de hélice α y espiral aleatoria con micro huecos[4], su estructura primaria está compuesta principalmente por aminoácidos hidrófilos, como son serina, treonina, glicina y triptófano[6]. La sericina está formada por tres capas A, B y C, siendo la A la más externa y la C la que se encuentra en contacto con la fibroína. Las 2 primeras capas externas se disuelven en agua a 60°, mientras que la última lo hace a 83°[6].

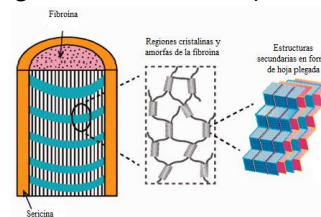


Fig. 1. Representación de la fibra de seda. Imagen retocada.

Fuente: Liu et al[4]

3. DEGRADACIÓN DE LA SEDA POR AGENTES EXTERNOS

En los procesos de tinción tradicionales, la seda se va a encontrar habitualmente en un medio acuoso, a altas temperaturas, con aditivos ácidos, metálicos y procesos oxidativos entre otros. Veamos a continuación cual es el comportamiento de esta fibra al encontrarse en dichas circunstancias.

3.1. Medio acuoso.

Cuando el agua entra en contacto con la seda, sus moléculas se adhieren a las fibras hidrófilas, formando enlaces de hidrógeno[4]. De ese modo, el agua genera una doble degradación, por un lado, actuando como sustrato de hidrólisis, y por otro, como plastificante polimérico que

facilita el acceso de los agentes deteriorantes a los enlaces peptídicos[5].

Chen et al[7] estudiaron la degradación de la seda, siendo la humedad el agente externo más agresivo. Según su investigación, cuando la alteración llega a la fibroína, se ven afectadas las regiones amorfas y las partes más sueltas de las regiones cristalinas. De este modo, estas últimas regiones se quedan expuestas permitiendo el avance del deterioro.

La siguiente imagen SEM (Fig.2) muestra la degradación de una seda prístina sumergida en agua a 38° desde el minuto 1(a), minuto 10 (b), minuto 100(c), minuto 1000 (d) y minuto 10.000 (e).

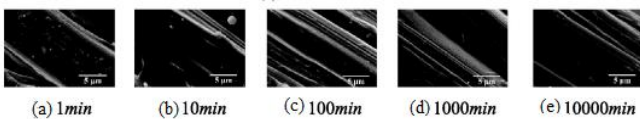


Fig.2. Envejecimiento de la seda en agua a 38° en 1min (a), 10min(b), 100min(c), 1000min(d) y 10000 (e). Imagen retocada. Fuente: Liu et al[4]

3.2. Altas temperaturas.

El calor produce cambios físicos y químicos en la fibroína. Las altas temperaturas provocan cambios en la composición de los aminoácidos y la escisión de sus cadenas. Mejora la formación de radicales libres de oxígeno que atacan a aminoácidos reactivos en las regiones amorfas, como el triptófano, tirosina, serina y fenilalanina. Esto da explicación al efecto de oxidación térmica y provoca pérdidas de brillo [5],[8].

3.3. Medio ácido.

La seda presenta un aumento de los aminoácidos básicos y ácidos, lo que produce la hidrólisis de las regiones amorfas y la descomposición del sistema polimérico, provocando la formación de regiones cristalinas más pequeñas y aisladas. La hidrólisis del resto de la fibra se obtiene si este medio se combina con temperaturas altas,[8],[9].

Las siguientes imágenes SEM (Fig.3) muestran los daños de la seda tras la exposición a ácido (4% ácido sulfúrico). En "a" se pueden observar roturas en forma de V y rugosidades. En la "b", tras un envejecimiento de la muestra de 154h, en la que se observan divisiones axiales y grietas de filamentos.

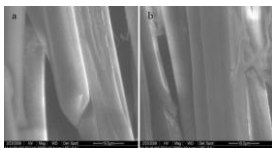


Fig.3. a). Degradación de la seda tras ser expuesta a ácido (4% ácido sulfúrico). b). Degradación de la misma muestra tras envejecimiento de 154h. Fuente: Harby y Sawsan[8]

3.4. Oxidación.

Los radicales de oxígeno atacan a los grupos aromáticos que se encuentran en el triptófano, tirosina y fenilalanina[4], es decir, los grupos laterales de los aminoácidos se convierten en grupos cromóforos[8], haciendo que la seda amarillee.

3.5. Mordientes metálicos.

La respuesta de la seda frente a los mordientes metálicos es muy similar a lo que ocurre cuando se encuentra en un medio ácido. Los aminoácidos ácidos y básicos aumentan produciendo la hidrólisis de los polímeros de la seda[8].

4. PROCESOS DE TINCIÓN

Tradicionalmente se conocen tres procesos de tinción, estrechamente asociados a la procedencia de los colorantes que se fijaban en el tejido[2], [3].

4.1. Colorantes a la tina

El principal tinte de este procedimiento era el pastel o glasto (*Isatis tinctoria*), planta de la familia de las crucíferas, que químicamente entraría dentro del grupo de los indigoides. En España su cultivo se realizaba en torno a Toledo,[1],[2],[3],[10].

Los tintes a la tina no son solubles al agua, por ello el proceso consiste en la oxidación-reducción, en donde el colorante sufría una eliminación del oxígeno por reducción, en ese momento el tejido absorbía el colorante, posteriormente la tela se exponía al aire para producir la oxidación y fijar el tono[3].

La preparación del baño para el tinte pastel se componía de agua caliente, la pastilla del colorante, cenizas (heces del vino, se usaba como mordiente), tártaro (se obtenía por la fermentación del mosto, es bitartrato de potasio, actuaba como mordiente) y cenizas reforzadas con lejía. El tejido se introducía en esta disolución cuando estaba fría[3].

4.2. Colorantes con mordientes

Los principales tintes que usaban este procedimiento eran los anaranjados (carotoides), amarillos (flavonoides), violetas (antocianos) y rojos (quinonas)[2].

Entre otros, en esta tipología está el colorante kermes, procedente del cuerpo de la hembra del insecto kermes ilici y kermes vermilio, que contiene ácido kermésico que químicamente pertenece al grupo de las quinonas. Su producción se extendía por toda la península, siendo relevante la crianza en el área de Sevilla. Tras el descubrimiento de América fue sustituida por la cochinilla[1],[3],[10].

El procedimiento era el siguiente: el tejido se preparaba antes de recibir el colorante para poder fijarlo, para ello se usaban mordientes como sales metálicas o ácidos orgánicos. El mordiente más usado era el alumbre (sulfato aluminico potásico), el cual se disolvía en agua caliente en una proporción de 40-50 cubos de agua con unas 40-50 libras de alumbre. Cuando la disolución se encontraba fría, la seda se introducía, permaneciendo en su interior durante 8 o 9 horas. Esta sería la preparación de la seda para posteriormente recibir el tinte, el cual había sido diluido en agua hirviendo[3].

4.3. Colorantes con taninos

Los matices obtenidos tras este procedimiento solía ser pardos y negros. Los taninos son productos vegetales procedentes de diversas plantas, como es el caso de las agallas (reacción de las plantas tras el ataque de un parásito), el cual cumplía una doble función: como colorante y

como mordiente. Para la obtención de estos colorantes era preciso la combinación de los taninos con sales de hierro[2],[10],[3].

Para conseguir los colores negros en el s. XV era preciso hacer hervir las agallas, en ese momento se introducía la seda en el agua en ebullición, posteriormente se retiraba el tejido para dejarlo enfriar. El proceso se repetía hasta conseguir negros brillantes[3].

5. RESULTADOS

Tras el estudio del comportamiento de una seda prístina a diferentes agresiones y el desarrollo de los tres modos de tinción, se pueden determinar cuál es la respuesta del tejido en cada caso:

Los tintes pastel tenían un proceso oxidativo con aditivos ácidos, por lo que la degradación de la seda correspondería a un debilitamiento de la sericina, ya que los radicales de oxígeno atacarían a los grupos aromáticos de algunos de sus aminoácidos. Sin embargo, este daño es menor con respecto a las agresiones de los componentes ácidos, que producirían la hidrólisis de las regiones amorfas y la descomposición del sistema polimérico, dando lugar a regiones cristalinas más pequeñas y aumento de regiones amorfas[9]. La degradación de la seda va directamente vinculada al tiempo de exposición al medio. No obstante, el hecho de que el proceso se haga en agua fría reduce los efectos de la alteración.

Los colorantes kermes exponían a la seda a los mordientes metálicos y al ácido kermésico durante mucho tiempo y en dos momentos del proceso diferentes, por lo que su agresión se podría considerar doble. En el estudio de *Badillo-Sánchez et al*[9] se determina que los derivados de las antraquinonas, como el kermes, son fotocortadores de las proteínas. Según lo descrito, la seda presentaría estructuras cristalinas reducidas y menos interconectadas, por lo que la fibra presentaría un estado similar al mostrado en la figura 3, probablemente hallándose entre la imagen "a" y "b",[8],[9].

En el caso del colorante de la agalla, la agresión al tejido es mayor, ya que el proceso implica la acidez de los taninos y el agua hirviendo. La sericina se descompondría por las temperaturas del agua, se produciría la hidrólisis de las regiones amorfas, mientras se facilitarían el acceso a los componentes ácidos, produciendo una reducción de las regiones cristalinas. A su vez, el calor provocaría la escisión de las cadenas de aminoácidos en las regiones amorfas.

6. CONCLUSIONES

Según lo descrito, es obvio que los procesos de tinción tuvieron una acción activa en los procesos de alteración de las sedas. Sin embargo, se puede determinar que los colorantes a la tina (pastel) son menos agresivos que los mordientes (kermes) o taninos (agalla), siendo este último para obtener negro uno de los métodos de tinción más agresivos.

REFERENCIAS

- [1] L. R. Peinado, «La producción textil en al-Andalus: origen y desarrollo», *Anales de Historia del Arte*, vol. 22, n.º Esp. (II), Art. n.º Esp. (II), 2012, doi: 10.5209/rev_ANHA.2013.v23.41572.
- [2] A. R. Caparrós, «Aproximación a los tintes históricos», en *Textil e indumentaria [Recurso electrónico]: materias, técnicas y evolución : 31 de marzo al 3 de abril de 2003, Facultad de Geografía e Historia de la U.C.M., 2003, ISBN 84-607-9593-4, págs. 29-43*, 2003, pp. 29-43. Consultado: 4 de abril de 2022. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3108599>
- [3] A. M. Á. Pino, «Los ornamentos en las iglesias zaragozanas: siglos XVI-XVIII. Aportaciones al estudio de los talleres de bordado y las artes textiles en Aragón en la edad moderna», <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>, Universidad de Zaragoza, 1997. Consultado: 15 de abril de 2022. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=159498>
- [4] H. Liu, S. Zhao, Q. Zhang, T. Yeerken, y W. Yu, «Secondary structure transformation and mechanical properties of silk fibers by ultraviolet irradiation and water», *Textile Research Journal*, vol. 89, n.º 14, pp. 2802-2812, jul. 2019, doi: 10.1177/0040517518803788.
- [5] D. Pawcenis, M. Smoleń, M. A. Aksamit-Koperska, T. Łojewski, y J. Łojewska, «Evaluating the impact of different exogenous factors on silk textiles deterioration with use of size exclusion chromatography», *Appl. Phys. A*, vol. 122, n.º 6, p. 576, may 2016, doi: 10.1007/s00339-016-0052-5.
- [6] C. Á. López, C. Arredondo, A. E. Casas, M. M. Cardona, G. A. H. Llanos, y A. R. Osorio, «Caracterización de sericina obtenida a partir de aguas de desengomado de seda natural», *Prospectiva*, vol. 11, n.º 2 (julio-diciembre), pp. 7-12, 2013.
- [7] R. Chen *et al.*, «Proteomics and Immunology Provide Insight into the Degradation Mechanism of Historic and Artificially Aged Silk», *Anal. Chem.*, vol. 92, n.º 3, pp. 2435-2442, feb. 2020, doi: 10.1021/acs.analchem.9b03616.
- [8] H. E. Ahmed y S. S. Darwish, «Effect of Museum Conditions on Historical Dyed Silk Fabric with Madder Dye», *J Polym Environ*, vol. 20, n.º 2, pp. 596-606, jun. 2012, doi: 10.1007/s10924-012-0421-x.
- [9] D. Badillo-Sanchez, D. Chelazzi, R. Giorgi, A. Cincinelli, y P. Baglioni, «Understanding the structural degradation of South American historical silk: A Focal Plane Array (FPA) FTIR and multivariate analysis», *Sci Rep*, vol. 9, n.º 1, Art. n.º 1, nov. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-53763-5.
- [10] M. Yusuf, M. Shabbir, y F. Mohammad, «Natural Colorants: Historical, Processing and Sustainable Prospects», *Nat. Prod. Bioprospect.*, vol. 7, n.º 1, pp. 123-145, feb. 2017, doi: 10.1007/s13659-017-0119-9.



Maira Morales Muñoz es titulada en Restauración y Conservación de Bienes Culturales por la Universidad de Sevilla. Especializada en Restauración textil y escultura en el IAPH. Desde 2008 empleada de la empresa ANBAR, responsable de restauración y conservación de la Mezquita-Catedral de Córdoba. Actualmente cursa el Máster de Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.