

Revista de Ciencias de la  
Universidad Pablo de Olavide

M 48  
L E

Q  
L A



ISSN 2173-0903

## **Portada**

Martina Medici Torres

## **Plantilla de la revista**

Norberto Díaz Díaz

## **Editores de las secciones**

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

## **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 13 de noviembre de 2023

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Una vez finalizado y ya casi olvidado el verano, nos vemos inmersos nuevamente en la rutina. Rutina en la que no podía faltar nuestra querida revista de Ciencias MoleQla para traernos, una vez más, temas tan diversos como interesantes.

En estos momentos en los que las noticias nos muestran la guerra, la crispación y la deshumanización que parecen imperar, es especialmente relevante la labor de nuestros autores, que con sus artículos nos recuerdan que el ser humano también es capaz de innovar, crear y solventar problemas para crear un mundo mejor en el que vivir. Para ello, en este número se han abordado temas tan actuales e importantes como lo son las nuevas tecnologías, el agua y la salud. Estos artículos nos proporcionarán información acerca de los avances en ciberseguridad, nos hablarán de la importancia de la calidad del agua y pondrán de manifiesto nuevos hallazgos, fármacos y tratamientos contra el cáncer o la diabetes.

Mención especial merece el cáncer de mama en este número, ya que recientemente se ha celebrado el Día mundial de la lucha contra este tipo de cáncer. Los avances en su detección y tratamiento han permitido que el pronóstico mejore, pero no debemos olvidar que sigue siendo un desafío que hoy en día supone la primera causa de muerte por cáncer según la asociación española contra el cáncer. Nuestros autores no lo olvidan y han querido dedicar tanto en la sección de Farmacia como en la de Nanotecnología sendos artículos enfocados a combatir este tipo de cáncer.

Desde el equipo de MoleQla os invitamos a leer y disfrutar los artículos que hemos seleccionado para este número.



Cristina Guillén Mendoza  
Editora de la Revista MoleQla

# ÍNDICE

## **1. Moleq̃la Biotecnología**

- 1.1. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer

## **2. Moleq̃la Farmacia**

- 2.1. Elacestrant: Un nuevo tratamiento para el cáncer de mama
- 2.2. La revolución de los nuevos fármacos contra la obesidad, ¿solución a una pandemia?
- 2.3. Oligonucleótidos antisentido como terapia

## **3. Moleq̃la Informática**

- 3.1. Big Data en el fútbol y el factor humano
- 3.2. Biometría informática en la Ciberseguridad
- 3.3. Ciberataques, las armas del sigloXXI

## **4. Moleq̃la Instituto**

- 4.1. Evaluación e importancia de la calidad del agua como uso cotidiano. Análisis de la dureza del agua: determinación de Calcio y Magnesio

## **5. Moleq̃la Nanotecnología**

- 5.1. Inmunoterapia basada en nanotecnología, nueva arma contra el cáncer
- 5.2. Nanopartículas para combatir la metástasis ósea en el cáncer de mama
- 5.3. Nanotecnología aplicada al cáncer de ovario: una nueva perspectiva terapéutica

## **6. Moleq̃la Química**

- 6.1. Evaluación de la purificación del agua mediante el uso de jarras filtrantes

# Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cáncer

M<sup>a</sup> del mar Navarrete Alonso

**Resumen**—La presencia de hidrocarburos aromáticos en muchas sustancias ha sido altamente relacionada con la aparición de cáncer, aunque son muchos los factores que contribuyen a su aparición. Para esclarecer esta relación, en este artículo hablaremos de qué son los hidrocarburos policíclicos aromáticos, dónde los encontramos y qué maneras tenemos de prevenirlos o ponerles solución.

**Palabras Claves**— HAPs, cáncer, oxidación, toxicidad, p53, cosméticos, reloj biológico, terapias, antioxidante.



## 1. INTRODUCCIÓN

Los hidrocarburos aromáticos son un grupo de sustancias químicas formadas tras la incompleta combustión de sustancias orgánicas, carbón, gasolina, etc. Se encuentran presentes en el alquitrán, hollín o humo del tabaco.

Cuando se oxida un hidrocarburo cíclico, las enzimas oxigenasas rompen la molécula de tal manera que forman pequeñas moléculas y se libera CO<sub>2</sub>. Se cree que estas moléculas que han sido formadas como resultado de la oxidación, son aquellas que pueden producir cáncer; como es el caso del benzo(a)pirol, cuya molécula resultante de la oxidación es el epoxi-diol.

## 2. DEFINICIONES

A continuación, veremos definiciones tanto generales como específicas, que nos permitirán comprender dicho artículo con mayor claridad, y nos ayudarán a comprender la relación entre los HAPs y el cáncer.

Dentro de las definiciones generales veremos las de aquellas palabras que pertenecen a nuestro léxico del día a día, las que son más comunes, y que sin necesidad de una amplio conocimiento en biotecnología podríamos conseguir definir las. Por otro lado, las definiciones específicas son aquellas que requieren un vocabulario más técnico y unos conocimientos más avanzados en la materia biotecnológica.

### 2.1. Generales

En primer lugar, el cáncer se define como un conjunto de enfermedades en las que hay células anormales que crecen y se multiplican sin control llegando a invadir otros tejidos. Debido a la alta especificidad de las células, existen varios tipos de cáncer según la zona afectada [1].

Con relación al cáncer, los oncogenes se definen como genes que sufrieron una mutación y puede causar cáncer [2].

### 2.2. Específicas

Debido a su relación con el cáncer y por su relevancia en este artículo, definiremos con más detalle la proteína p53 y los HAPs.

La proteína p53, altamente relacionada con el cáncer, y cuya estructura vemos en la Figura 1, tiene un papel fundamental en el control de la división y muerte de las células (actividades básicas de la reproducción celular). El hecho de que se produzca una mutación en el gen que contiene la p53 puede dar lugar a un descontrol de la división celular.

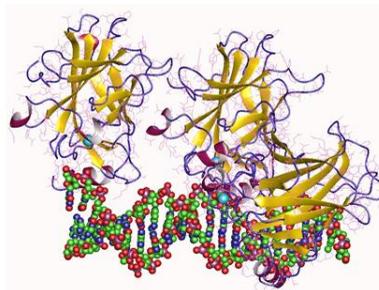


Fig. 1. Representación de la proteína p53 unida al ADN [3]

Lo más importante y base de este artículo son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), un grupo de más de 100 sustancias que se forman por una combustión incompleta de sustancias como el carbón. Aunque se estudia su papel como posibles cancerígenos, algunos se llegan a utilizar como medicamentos. Estos HAPs los solemos encontrar en el medio ambiente en estado gaseoso; como puede ser el caso de las emisiones volcánicas, partículas de polvo, a través de desechos de plantas industriales, etc. Los podemos consumir en carnes contaminadas, productos en escabeche, leche de vaca contaminada, o incluso en la lactancia materna de aquellas mujeres que han estado en contacto o en zonas de residuos altamente tóxicos y peligrosos.

También debemos hablar de los aductos, complejos que se forman cuando un complejo químico se une a una molécula biológica, como ADN o proteínas [4]. Será más adelante donde veremos utilidad a esta definición, especialmente la de los aductos del ADN, que resultan de una exposición a carcinógenos.

### 3. ESTUDIOS RELEVANTES

Para determinar la presencia de hidrocarburos aromáticos policíclicos se han realizado varios experimentos.

#### 3.1. Explicación general

En esta sección se expone de manera más genérica la forma en la que los HAPs pueden afectar la estructura del ADN y de esta manera formar aductos.

El mecanismo general de todo este proceso es que los HAPs son metabolizados mediante activación y mecanismos de detoxificación. Cuando nos encontramos con una alta cantidad de HAP o la detoxificación no es suficiente, ahí es donde se nos forman los aductores de ADN, que se unen a los tejidos y ahí se empieza a formar el cáncer, esta formación de los aductos la podemos ver representada en la Figura 2.

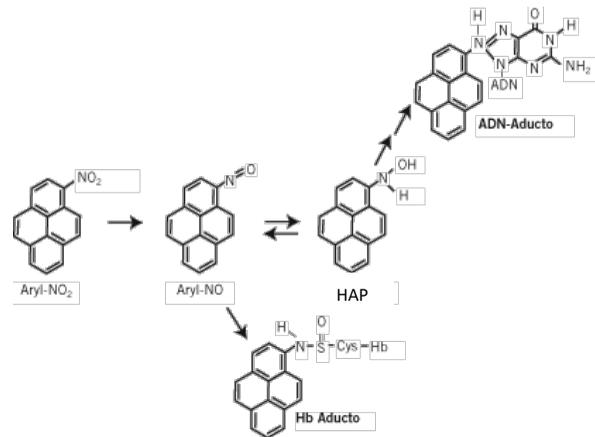


Fig. 2. Reacción de oxidación de los HAPs a partir del Aryl-NO<sub>2</sub> para la síntesis final de aductos de ADN (moléculas carcinógenas) tras la unión de estos HAPs con el ADN [5]

#### 3.2. HAPs en cosméticos

A pesar de los posibles efectos biológicos de los HAPs, estos pueden encontrarse en cosméticos. De hecho, en una cromatografía de gas como la que podemos ver en la Figura 3 y en una espectrometría de masas, se han podido identificar más de 18 HAPs en cosméticos, especialmente el benzo(a)pireno.

La parte positiva de utilizar estas técnicas es que tienen una alta sensibilidad y selectividad que nos permiten diferenciar a niveles cuantitativos y cualitativos.

Los HAPs tienen poca presión de vapor y tienden a disminuir a medida que aumenta el peso molecular, por eso podemos realizar estas técnicas. Debido a la alta cantidad de aceites que contienen estos cosméticos, necesitamos seleccionar un sistema de solvatación simple y fácilmente preparado, para obtener un efecto de extracción óptimo.

La exposición a corto plazo de los HAPs causa efectos dañinos, como irritación en la piel e inflamación. Es por esto que utilizamos los pintalabios como muestras principales, ya que tienen una alta cantidad de aceite y una alta probabilidad de que entre en el ser humano ya que está en contacto con la boca.

Sheng-Wei Wang et al. encontraron una alta cantidad de HAPs en los cosméticos, pero actualmente no existe un valor límite de esta sustancia a la hora de sintetizarlos. Si tomamos de referencia 0.5 mg/Kg de HAPs, casi todas las muestras elegidas para el estudio estarán dentro del margen [6].

Sería interesante establecer la concentración límite de HAPs que un cosmético debería contener, es decir, hasta

que cantidad de HAPs podríamos consumir sin riesgo de obtener cáncer en el futuro.

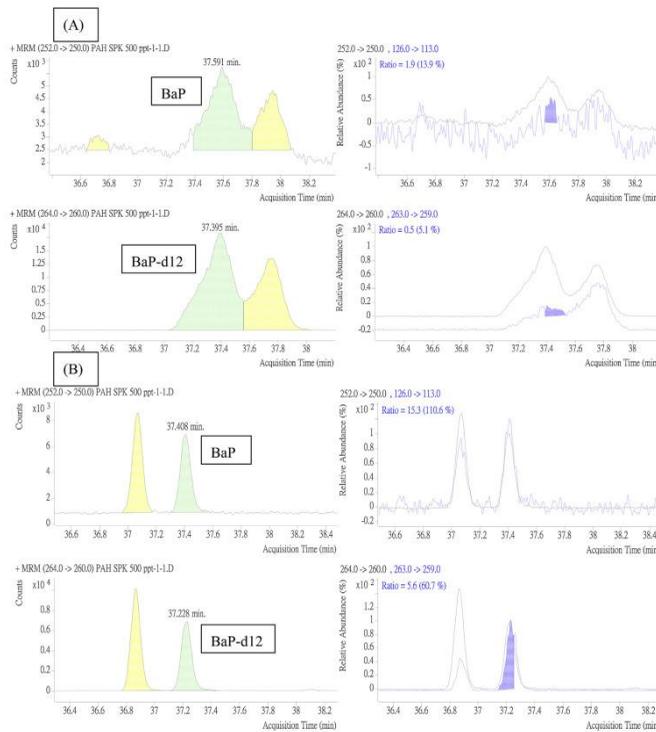


Fig. 3. Representación de cromatografías del benzo(a)pireno. Las figuras A y B se diferencian en que B está 10 veces más diluido y se ven mejor los picos, es decir, hay más efectividad de cuantificación. El gráfico amarillo es un estándar interno perdeuterado, mientras que el verde es el cromatograma del benzo(a)pireno [7].

### 3.3. Exposición a los HAPs y reloj biológico

En una sociedad donde está habiendo un crecimiento global demográfico muy rápido de individuos mayores, vemos la influencia de los HAPs en este envejecimiento de las células, ya que son constituyentes de la contaminación del aire.

Para estudiar la exposición a los HAPs, se han hecho varias clasificaciones desde distintos ámbitos, como es el caso de la dieta (la frecuencia en la que se consumen alimentos a la parrilla), la zona de residencia, la exposición a la contaminación del aire en zonas con mucho tráfico, las personas fumadoras, etc.

Se ha observado que todas estas condiciones pueden generar aductos, los cuales hemos mencionado anteriormente, y aunque no se considera que una persona tenga aductos formados en su organismo hasta que no llega a más de 0,5 aductos por  $10^8$  nucleótidos, Sofia Pavonello et al. defienden que la disminución de la longitud de los telómeros de los leucocitos, y el número de copias del

ADN mitocondrial son consecuencia de una exposición diaria a los HAPs. La reducción de la longitud de los telómeros de los leucocitos y el número de copias de ADN son marcadores del envejecimiento celular, lo que proporciona un aumento en el porcentaje de mortalidad y en enfermedades relacionadas con la edad, como es el caso de enfermedades cardiovasculares o el cáncer [8].

## 4. POSIBLES SOLUCIONES

Para hacer frente al cáncer en general y específicamente en relación con los HAPs existen distintas posibilidades.

### 4.1. Terapias

Hay terapias que son soluciones generales contra la enfermedad del cáncer que no tienen por qué estar estrechamente relacionadas con los HAPs. Un ejemplo de estas terapias son las dirigidas con sustancias como los fármacos, que se encargan de bloquear el crecimiento del cáncer al parar la multiplicación no controlada de las células.

La quimioterapia es una terapia ampliamente utilizada que actúa en todas las células del organismo destruyendo no solo a las células cancerosas que crecen con rapidez, sino que también destruye o hace lento el crecimiento de células sanas que crecen y se dividen con rapidez. Esto puede provocar efectos adversos en el cuerpo como por ejemplo la pérdida del cabello.

No siempre es posible usar terapias dirigidas, y hoy en día, la mayor parte de la creación de fármacos contra el cáncer se enfocan en este tipo de terapias dirigidas y personalizadas a cada paciente [9].

### 4.2. Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es la formación de vasos sanguíneos nuevos. Este proceso consiste en la migración, crecimiento y diferenciación de las células endoteliales, las cuales recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos.

La importancia de la angiogénesis en los tumores viene dado porque sirve de suministro de sangre a los tumores sólidos, permitiéndoles su crecimiento y también puede facilitar la migración de las células tumorales dando lugar a la metástasis [1].

En definitiva, sería interesante utilizar inhibidores que bloqueen este proceso y eviten que el paciente desarrolle metástasis.

### 4.3. Activación de la proteína p53

La proteína p53 es una proteína con funciones críticas para la célula, es por eso que está regulada por varios mecanismos. Esta proteína se encuentra inactiva en el citoplasma a baja concentración, hasta que recibe señales que la activan y la convierten en una proteína funcional que actúa como supresor tumoral debido a que promueve la parada del ciclo celular, la reparación del daño y la muerte celular, evitando así los procesos de división celular inadecuados y la transformación celular. Por lo que hay terapias que buscan la activación de este gen.

Sin embargo, el gen p53 que se descubrió era una forma mutada e inactiva de p53 que cooperaba con otros oncogenes en los procesos de transformación celular. En estos casos donde los pacientes tienen el gen p53 mutado, no sería de utilidad activarlo y habría que utilizar otras terapias [10].

### 4.4. Cáncer y HAPs

En este apartado nos centramos en los tumores relacionados con los HAPs y las posibilidades específicas para evitarlos y/o tratarlos.

Aquí debemos hablar tanto de las sustancias que previenen la oxidación o la intentan eliminar en la medida de lo posible, y de las sustancias con una alta cantidad de hidrocarburos policíclicos aromáticos que debemos evitar.

#### 4.4.1. Sustancias que evitar

Para evitar la aparición de tumores relacionados con los HAPs, una buena recomendación sería reducir la exposición a sustancias con una alta cantidad de HAPs.

Los alimentos que más HAPs contienen son los aceites y grasas, seguidos de los granos de cacao y de las carnes y productos cárnicos ahumados. Por otro lado, los alimentos con menor cantidad de estas sustancias son los preparados para los lactantes (leche de lactante y de continuación), y los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales dirigidos específicamente a los lactantes [11].

#### 4.4.2. Antioxidantes

Los antioxidantes son compuestos químicos que interactúan con los radicales libres y los neutralizan. En el caso de los HAPs y más específicamente en el del benzo(a)pireno, lo que hace es neutralizar el radical obtenido que es el epoxi-diol. Con esto llegamos a la conclusión de que los alimentos antioxidantes son imprescindibles en nuestra dieta.

Algunos ejemplos de antioxidantes alimenticios son las algas, guisantes, puerros, arándanos, brócoli, yema de huevo, espinacas, acelga, repollo, col, maíz, tomate, plátano, perejil, apio, calabaza y naranja.

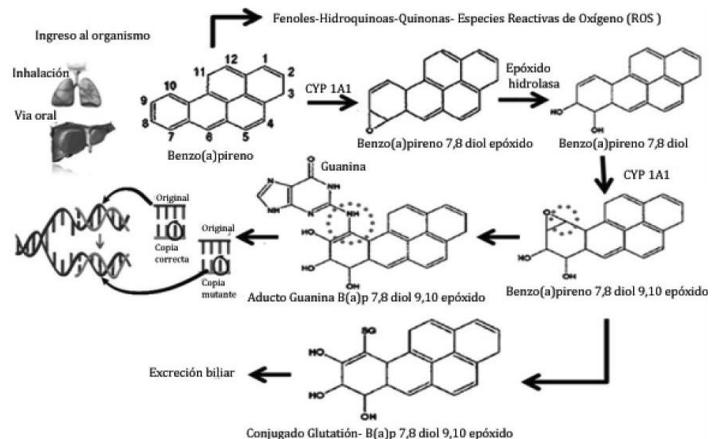


Fig. 4. Mecanismo hepático de metabolización del benzo(a)pireno. Se muestra la metabolización del benzo(a)pireno y su conversión en sustancias tóxicas y carcinogénicas por su capacidad de reaccionar con el ADN [12].

## 5. CONCLUSIONES

Como hemos revisado en este artículo, existen numerosos estudios que relacionan los HAPs con la aparición del cáncer. Sin embargo, hay autores que no creen que existan evidencias suficientes para apoyar esta relación, tal y como podemos ver en el estudio de los cosméticos [6]; en el cual no aparece evidencia de que la cantidad de HAPs que se encuentran en los cosméticos sea la suficiente como para producir cáncer.

Es cierto que, aunque es un tema bastante investigado y que tiene una alta popularidad, se necesitan más estudios para poder definir con exactitud la relevancia de los HAPs en el desarrollo del cáncer.

## REFERENCIAS

- [1] Instituto Nacional del Cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol>)
- [2] Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (<https://www.genome.gov/>)
- [3] Imagen figura 1 (<https://es.wikipedia.org/wiki/P53>)
- [4] Green Facts (<https://www.greenfacts.org/en/index.htm>)
- [5] Acta bioquímica clínica latinoamericana, 2005, Scielo ([http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572005000100006](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572005000100006))

- [6] Wang SW, Hsu KH, Huang SC, Tseng SH, Wang DY, Cheng HF. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in cosmetic products by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Food Drug Anal.* 2019 Jul;27(3):815-824. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.003. Epub 2019 Feb 21. PMID: 31324297; PMCID: PMC9307039.
- [7] *J Food Drug Anal*, 2019, (10.1016/j.jfda.2019.01.003)
- [8] Pavanello S, Campisi M, Mastrangelo G, Hoxha M, Bollati V. The effects of everyday-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on biological age indicators. *Environ Health.* 2020 Dec 3;19(1):128. doi: 10.1186/s12940-020-00669-9. PMID: 33272294; PMCID: PMC7713168.
- [9] American cancer society (<https://www.cancer.org/es.html>)
- [10] "Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53". Augusto Silva, Ana Gutiérrez del Arroyo, Carmen Arias e Iciar Lazaro. CSIC
- [11] Agencia para sustancias tóxicas y el registro de enfermedades (<https://www.atsdr.cdc.gov/es/index.html>)
- [12] "El benzo(a)pireno en los alimentos y su relación con el cáncer". Yuly Nataly Franco Tobón y Claudia María Ramírez Botero. Escuela de Nutrición y dietética, Universidad de Antioquía.
- [13] Hart, "Química orgánica", 12 Edición



**Mª del mar Navarrete Alonso** estudia el grado de Biotecnología en la Facultad de ciencias experimentales de la Universidad Pablo de Olavide. Dicho artículo ha sido diseñado para la asignatura de química orgánica del primer curso.

# Elacestrant: Un nuevo tratamiento para el cáncer de mama

Cristina García Gutiérrez, Ester Parras Martínez

**Resumen**— El aumento en el número de casos de cáncer de mama a nivel mundial es cada vez más preocupante, siendo uno de los principales inconvenientes la resistencia terapéutica que desarrollan los pacientes después de ser tratados con ciertas terapias, especialmente aquellas dirigidas al receptor de estrógeno alfa. Una vez más, la enorme labor de los científicos nos ha brindado con un nuevo medicamento, elacestrant, el primer y único tratamiento aprobado para pacientes con cáncer de mama metastásico ER+/HER2- mutado en *ESR1*.

**Palabras Claves**— Cáncer de mama, Elacestrant, *ESR1*, Resistencia Terapéutica, Receptor de estrógeno alfa,

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el cáncer de mama (CM) se ha convertido en el tipo de cáncer más común entre la población, siendo la principal causa de mortalidad para las mujeres. Al igual que el resto de los tumores, se trata de una enfermedad heterogénea caracterizada por el crecimiento descontrolado de las células. En el 85% de los casos se origina en las células del epitelio de los conductos mamarios, mientras que, en el resto, se origina en los lóbulos del tejido glandular de los senos [1]. Se han identificado al menos cuatro categorías moleculares, que se diferencian entre ellas según los subtipos de biomarcadores que presentan: luminal A, luminal B, HER2 positivo y de tipo basal. El luminal A, engloba a todos aquellos tumores mamarios cuyas células tienen receptores para hormonas (estrógeno y/o progesterona) que favorecen el crecimiento tumoral. El luminal B engloba a los tumores cuyas células tienen receptores para hormonas (estrógeno y/o progesterona) y sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). El HER2 positivo engloba a tumores cuyas células carecen de receptores para hormonas, pero que sobreexpresan el HER2. Y el de tipo basal, también llamado triple negativo, engloba a los tumores cuyas células carecen de receptores para hormonas y tienen niveles normales del HER2 [2].

Actualmente, existen diferentes opciones de tratamiento entre las que se incluyen la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia biológica dirigida [1]. Dado que el CM luminal A es el subtipo más común de CM (aproximadamente el 75%), se han realizado innumerables esfuerzos en la búsqueda de nuevos tratamientos. La terapia endocrina es la elegida en el tratamiento inicial para pacientes con CM luminal A metastásico, incluyendo fármacos que actúan inhibiendo la producción de estrógeno, como los inhibidores de la aromatasa, y modulando el receptor de estrógeno (ER), como el tamoxifeno o el fulvestrant. Sin embargo, muchos

de estos pacientes después de ser tratados con estas terapias pueden desarrollar resistencia terapéutica al adquirir una mutación activadora en el gen *ESR1* que codifica para el ER- $\alpha$  [3]. Ante esta nueva problemática, ha surgido un gran interés en buscar nuevos agentes capaces de superar este gran desafío. Recientemente, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado un nuevo medicamento, *elacestrant*, comercializado bajo la marca Orserdu®, para el tratamiento del CM metastásico luminal A mutado en *ESR1* después de la terapia hormonal inicial [4].

En la presente revisión se analizan las características químicas y farmacológicas más relevantes del fármaco elacestrant, así como los últimos datos clínicos disponibles hasta el momento.

## 2. ELACESTRANT

### 2.1. Composición química

Elacestrant, de fórmula molecular  $C_{30}H_{38}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , es una pequeña molécula farmacológica cuyo nombre químico es dihidrocloruro de (6R)-6-(2-(N-(4-(2-(etilamino)etil)encil)-N-etilamino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (Figura 1). Su peso molecular es de 458,6 g/mol para elacestrant y 531,56 g/mol para el diclorhidrato de elacestrant. Se trata de un sólido de color blanquecino a gris presenta una alta solubilidad en agua [4].

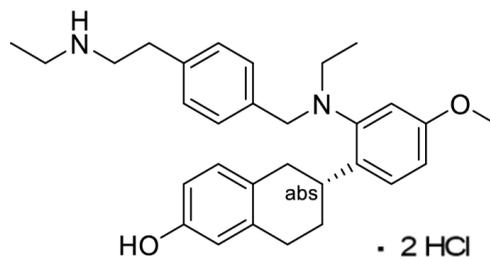


Fig. 1. Estructura química elacestrant (Modificada de [4]).

## 2.2. Mecanismo de acción

Elacestrant es un fármaco oral no esteroideo que funciona como degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD). Se encarga de unirse al ER- $\alpha$ , bloquearlo y degradarlo, lo que previene que las células del CM reciban una estimulación endógena por el estrógeno. Como consecuencia se consigue que el CM no se propague, crezca o empeore. Además, a diferencia de otros fármacos utilizados como terapia endocrina, como fulvestrant, elacestrant es capaz de superar la resistencia endocrina en pacientes con mutaciones en *ESR1*, esto lo convierte en el primer y único tratamiento para pacientes con CM metastásico ER+/HER2- mutado en *ESR1* [4], [5]. Asimismo, también se ha descrito su función como modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) en dosis más bajas. En este caso se encarga de modular al receptor de estrógeno inhibiendo la transcripción génica y la estimulación de la proliferación celular con una alta eficacia y potencia, lo que detiene el proceso y previene la progresión del cáncer. En resumen, elacestrant funciona como agonista parcial débil del ER- $\alpha$  a dosis más bajas, y como antagonista a dosis más altas (Figura 2) [6].

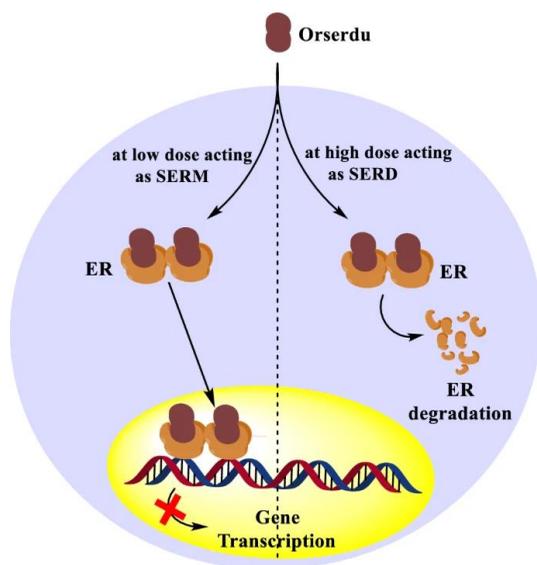


Fig. 2. Mecanismo de acción de elacestrant funcionando como SERM y como SERD [4].

En comparación con otros fármacos de tipo SERD ya existentes, como fulvestrant, elacestrant presenta una mejor absorción y una mayor capacidad de inhibición del ER. Además, se ha demostrado que reduce el riesgo de progresión o muerte en un 45% en comparación con otras terapias endocrinas. Otra ventaja que presenta elacestrant frente a fulvestrant es la comodidad de su administración. Fulvestrant requiere de inyecciones intramusculares, mientras que elacestrant es un fármaco oral [7].

## 2.3. Propiedades farmacocinéticas

Elacestrant es un fármaco que presenta una absorción oral rápida alcanzando los niveles plasmáticos máximos aproximadamente entre las 4 y 5 horas después de la ad-

ministración. Muestra una amplia distribución fuera del torrente sanguíneo sin sufrir limitaciones por la unión a proteínas plasmáticas y una biodisponibilidad oral absoluta del 10%. Además, se ha descrito que la administración de la dosis recomendada de elacestrant con la ingesta de alimentos, aunque reduce la absorción, aumenta la  $C_{max}$  en comparación con la administración en ayunas. En definitiva, según el estudio de su perfil farmacocinético se aconseja una dosis oral diaria de 400 mg [8].

## 3. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 3.1. Ensayo clínico fase Ib

El primer ensayo clínico realizado con elacestrant fue el ensayo clínico de fase Ib, RAD1901-106. Se estudió el impacto de elacestrant en la disponibilidad de ER en 16 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+/HER2- que habían sido tratadas durante al menos 6 meses con una terapia endocrina pero habían recibido ningún tratamiento inhibidores de quinasa dependiente de ciclina CDK4/6. Para llevar a cabo el estudio se usó la tomografía por emisión de positrones con  $16\alpha$ - $18F$ -fluoro- $17\beta$ -estradiol con tomografía computarizada de baja dosis (FES-PET/CT) como método de evaluación de la respuesta al tratamiento a través de imágenes del paciente. Los resultados mostraron una reducción en la captación de FES en lesiones tumorales hasta el día 14 de tratamiento [9].

### 3.2. Ensayo clínico fase I

Seguidamente, se realizó otro ensayo de fase I, RAD1901-005 en 57 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER+/HER2- que habían sido tratadas con una media de 3 líneas previas de terapia endocrina y, en algunos casos, con inhibidores CDK4/6. Este ensayo evaluó la seguridad y actividad antitumoral de elacestrant. Se observaron los primeros efectos secundarios y se valoró la frecuencia de toxicidad limitante de dosis durante los primeros 28 días de tratamiento. Los resultados mostraron evidencias preliminares sobre la actividad clínica y la justificación para realizar el ensayo de fase III [9].

### 3.2. Ensayo clínico fase III

En mayo de 2023, el ensayo clínico EMERALD, NCT03778931, registró resultados positivos de fase III de elacestrant. Se trata de un ensayo internacional, multicéntrico y aleatorizado compuesto por mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 18 años con adenocarcinoma de mama ER+/HER2- que habían sido tratados con 1 o 2 líneas de terapia endocrina y con un inhibidor CDK4/6 [4]. No se incluyeron pacientes que habían recibido más de una línea previa de quimioterapia [9,10].

El ensayo EMERALD se realizó con el fin de comparar la eficacia y la seguridad de elacestrant como terapia endocrina novedosa frente a la terapia endocrina estándar de atención (SOC) actualmente disponibles. Dentro de este último grupo se encuentra el fulvestrant, anastrozol, letrozol o exemestano. De forma azarosa, 239 pacientes se tomaron 400 mg de elacestrant vía oral una vez al día y

238 pacientes se trataron con SOC [9,10].

EMERALD demostró que la administración de elacestrant en este tipo de pacientes reduce el riesgo de progresión o muerte en comparación con las terapias endocrinas SOC como fulvestrant, teniendo un efecto más beneficioso sobre pacientes con la mutación *ERS1*. Estos resultados ayudarán a decidir qué tratamiento es más conveniente en este tipo de pacientes como terapia de segunda línea [9,10].

Actualmente, existen hay varios ensayos clínicos en curso para evaluar el uso de elacestrant en el cáncer de mama [9].

#### 4. EFECTOS ADVERSOS

La administración de elacestrant produce varios efectos secundarios. Uno de los más comunes es el aumento de los niveles lipídicos en sangre, que desencadena hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en los pacientes. Por otro lado, existen otros efectos adversos como dolor musculoesquelético, náuseas, elevación de enzimas hepáticas AST (enzima aspartato aminotransferasa) y ALT (alanina aminotransferasa) que indican daño hepático, cansancio, disminución de los recuentos de glóbulos rojos, vómitos, disminución de los niveles de sodio en sangre, aumento de la función renal, disminución del apetito, diarrea, dolor de cabeza, constipación, dolor en el área abdominal, sofoco, indigestión o acidez estomacal [4,5].

En el ensayo EMERALD se registraron algunos efectos secundarios fatales en 1,7 % de los pacientes. Entre estos se encuentra el paro cardíaco, diverticulitis o el shock séptico [4].

#### 5. PRECAUCIONES Y LIMITACIONES

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar análisis sanguíneos para comprobar que el perfil lipídico es adecuado y que no existen problemas hepáticos [5]. Elacestrant puede perjudicar al feto, por ello se aconseja a las mujeres con potencial reproductivo la toma de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis. Tampoco es conveniente amamantar al bebé durante la toma de este fármaco [4].

Elacestrant puede interactuar con compuestos inductores de CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hypercum e Hierbas de San Juan) que aumentan la exposición al fármaco. De lo contrario, inhibidores de CYP3A4 (eritromicina, ritonavir, verpamilo, diltiazem) y el zumo de pomelo, disminuyen la exposición a elacestrant, pudiendo disminuir su eficacia. La toma de elacestrant con sustratos de la glicoproteína P, P-gp, como digoxina o ciclosporinas, puede aumentar la concentración de esta, desencadenando efectos graves. De manera similar ocurre con sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama, BCRP, como son las porfirinas, la cimetidina o la gliburida [4].

#### 6. CONCLUSIONES

Elacestrant parece ser un nuevo fármaco prometedor para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER+/HER2- con mutación la mutación *ERS1* tras el tratamiento con una línea de terapia endocrina. La aprobación realizada por la FDA el 27 de enero de 2023 por la FDA es un hecho esperanzador pues todo parece indicar que elacestrant alargará la vida de miles de personas que padecen esta enfermedad. El continuo seguimiento y análisis de los pacientes que toman este fármaco ayudará a optimizar aún más el medicamento e incluso pueda plantearse su uso como primera línea de terapia de la enfermedad.

#### REFERENCIAS

- [1] Web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). ([www.who.int/es](http://www.who.int/es))
- [2] C.A. Parise, K.R. Bauer, M.M. Brown, and V. Caggiano, "Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004", *The breast journal*, vol. 15, no. 6, pp. 593-602, 2009, doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x
- [3] L. Varella, and M. Cristofanilli, "Evaluating Elacestrant in the Management of ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Evidence to Date", *OncoTargets and therapy*, vol. 16, pp. 189-196, 2023, doi:10.2147/OTT.S400563
- [4] N. Bhatia and S. Thareja, "Elacestrant: a new FDA-approved SERD for the treatment of breast cancer", *Med Oncol*, vol. 40, pp. 180, 2023, doi: 10.1007/s12032-023-02045-2
- [5] Web de Orserdu (Elacestrant), ([www.orserdu.com](http://www.orserdu.com))
- [6] S.E. Wardell, E.R. Nelson, C.A. Chao, H.M. Alley, and D.P. McDonnell, "Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader", *Endocrine-related cancer*, vol. 22, no. 5, pp. 713, 2015, doi: 10.1530/ERC-15-0287
- [7] K.G. Sanchez, J.R. Nangia, R. Schiff and M.F. Rimawi, "Elacestrant and the Promise of Oral SERDs", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 28, pp. 3227-3229, 2022, doi: 10.1200/JCO.22.00841
- [8] M.G. Conlan, E.F.J. de Vries, A. Claudemans, Y. Wang and S. Troy, "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Elacestrant, A Novel Oral Selective Estrogen Receptor Degradar, in Healthy Post-Menopausal Women", *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, vol. 45. no. 5, pp. 675-689, 2020, doi: 10.1007/s13318-020-00635-3
- [9] Varella, L., & Cristofanilli, M. "Evaluating Elacestrant in the Management of ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Evidence to Date", *OncoTargets and therapy*, 16, 189-196, 2023, doi:10.2147/OTT.S400563
- [10] Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., Mouret-Reynier, M. A., Sohn, J. H., Taylor, D., Harnaden, K. K., Khong, H., Kocsis, J., Dalenc, F., Dillon, P. M., Babu, S., Waters, S., Deleu, I., García Sáenz, J. A., Bria, E., Cazzaniga, M., ... Bardia, A. "Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol.40, no. 28, pp. 3246-3256, 2022, doi:10.1200/JCO.22.00338



**Cristina García Gutiérrez** Graduada en Bioquímica por la Universidad de Sevilla y la Universidad de Málaga en 2022. Actualmente cursando la mención en Nuevos Fármacos del Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla.



**Ester Parras Martínez** Graduada en Bioquímica por la Universidad de Sevilla y Universidad de Málaga en 2022. Actualmente cursando la mención en Nuevos Fármacos del Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla.

# La revolución de los nuevos fármacos contra la obesidad, ¿solución a una pandemia?

Olga Garzo Sánchez

**Resumen**— La obesidad, una pandemia silenciosa de gravedad creciente en las últimas décadas, se asocia con importantes comorbilidades como la diabetes tipo 2 (DT2), la hipertensión y la aterosclerosis. Para tratar la obesidad, se emplean diversos enfoques, que incluyen cambios en el estilo de vida, cirugía bariátrica y farmacoterapia. Sin embargo, debido a la falta de compromiso de algunos pacientes con los cambios en el estilo de vida y la invasividad y el alto costo de la cirugía, la farmacoterapia se ha convertido en la principal opción para la mayoría de los pacientes. En esta revisión, se describen los nuevos fármacos agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), los cuales están revolucionando el tratamiento de la obesidad gracias a su mayor eficacia en comparación con las terapias actuales, que solo abordan una vía de las muchas implicadas en el desarrollo de la enfermedad.

**Palabras Claves**— Agonistas de GLP-1, Liraglutida, Obesidad, Semaglutida, Tirzepatida.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en un creciente y grave problema de salud pública a nivel mundial. En términos generales, se define como la acumulación excesiva o distribución anormal de grasa corporal, con repercusiones negativas para la salud. La obesidad se encuentra asociada a enfermedades como la hipertensión, la DT2 o la aterosclerosis, entre otras [1].

Dado que la obesidad es una enfermedad crónica, compleja y heterogénea, con una etiología multifactorial que involucra factores genéticos, fisiológicos, ambientales, conductuales y socioculturales, resulta fundamental diferenciar los patrones de respuesta a fármacos específicos contra la obesidad, lo cual incrementaría potencialmente su eficacia y representaría un primer paso hacia la medicina personalizada [2].

Para comprender los tratamientos farmacológicos, resulta crucial tener conocimientos sobre los principales procesos neurohormonales que regulan el hambre, la saciedad y la formación de la grasa corporal. La regulación del hambre y la saciedad implica mecanismos que abarcan el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y las hormonas. La regulación primaria de la homeostasis energética ocurre en el núcleo arqueado del hipotálamo mediante dos tipos de neuronas diferentes: las anorexigénicas y las orexigénicas. La activación de los péptidos anorexigénicos pro-opiomelanocortina (POMC) y la transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART) reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, mientras la activación de los péptidos orexigénicos, como el neuropéptido Y (NPY) y el agutí (AgRP), incrementa la ingesta de alimentos y reduce el gasto energético.

El tratamiento de la obesidad incluye cambios en el estilo de vida, cirugía bariátrica y farmacoterapia. Sin em-

bargo, los cambios en el estilo de vida pueden ser desafiantes para muchas personas, y la cirugía es invasiva y costosa, por lo que la farmacoterapia se considera la opción principal para muchos. Sin embargo, las terapias farmacológicas actuales solo se enfocan en algunas vías implicadas, lo que limita su eficacia. Por lo tanto, es necesario explorar nuevos enfoques en la farmacoterapia para superar estas limitaciones [3].

En los últimos años, se han incorporado a las estrategias farmacológicas más conocidas contra la obesidad, como orlistat, fentermina-topiramato y la combinación naltrexona-bupropión, la liraglutida y la semaglutida, que actúan como agonistas de los receptores GLP-1. Esta revisión se centra en analizar estos últimos fármacos, que están revolucionando el tratamiento de la obesidad debido a su mayor eficacia, y se han convertido en un fenómeno tanto médico como social. Este panorama farmacológico se completa con la tirzepatida, un nuevo agonista de GLP-1 que ha demostrado una significativa reducción del peso corporal en algunos pacientes [4].

## 2. TRATAMIENTO

### 2.1. Fisiología de GLP-1

El GLP-1 es una hormona peptídica producida por las células enteroendocrinas, cuya producción se ve estimulada por la ingesta de nutrientes. A través de los receptores de GLP-1, esta hormona estimula la secreción de insulina. Este efecto, conocido como efecto increatina, se produce en respuesta a la ingesta oral de glucosa, pero no a la administración intravenosa [5].

Este efecto increatina es resultado de la acción del GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas incretinas promueven la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas, regulando así los niveles de glucosa en sangre y contribuyendo de manera significativa a la tolerancia normal a la glucosa. Además, el GLP-1 regula la glucemia al inhibir la libera-

ción de glucagón, retrasar el vaciamiento gástrico y reducir la producción de glucosa hepática [6].

Por otra parte, se ha demostrado que el GLP-1 puede actuar sobre el sistema nervioso central, controlando el metabolismo energético al reducir el apetito y promover la saciedad [5].

Teniendo en cuenta todas las funciones mencionadas en la Figura 1, se han desarrollado nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la obesidad. Los fármacos basados en el GLP-1, conocidos como agonistas de GLP-1, se utilizan para contrarrestar el efecto reducido de la creatina observado en personas obesas [7]. Debido a que los agonistas del receptor de GLP-1 estimulan la liberación de insulina y suprimen la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa, presentan un bajo riesgo de hipoglucemia [8].

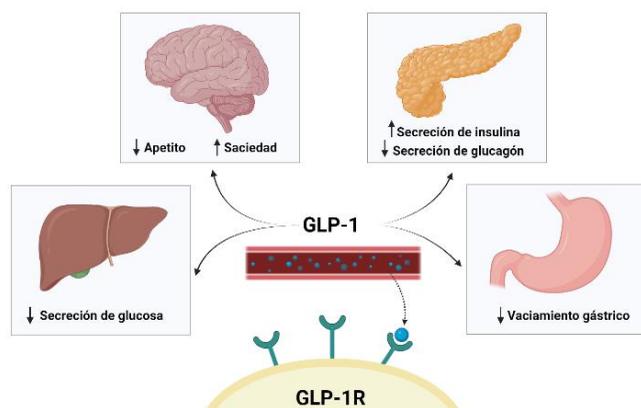


Fig. 1. Mecanismos de pérdida de peso causados por GLP-1.  
Fuente: Elaboración propia.

## 2.2. Liraglutida

La liraglutida es una forma modificada de GLP-1 que se obtiene mediante la sustitución del aminoácido serina por arginina y la adición de la cadena lateral del ácido graso palmitoil de 16 carbonos sobre la unión de lisina con la albúmina sérica [7]. Estas modificaciones confieren a la liraglutida una mayor estabilidad frente a la degradación metabólica por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que permite su administración diaria al aumentar su vida media a 13 horas después de la administración subcutánea [8].

Los efectos adversos más comunes de la liraglutida son principalmente de naturaleza gastrointestinal, como diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos y dispepsia. Estos efectos son transitorios y de intensidad leve a moderada. En los últimos años, se ha observado una posible asociación entre la liraglutida y la pancreatitis, aunque no se ha demostrado una relación clara o estadísticamente significativa [3].

El tratamiento con liraglutida comienza con una dosis de 0,6 mg una vez al día durante la primera semana, incrementándose en 0,6 mg cada semana hasta alcanzar una dosis máxima de 3,0 mg. Si se presentan efectos adversos durante el aumento de la dosis, se debe suspender el incremento hasta que los efectos adversos desaparezcan o se logre una mayor tolerabilidad [3].

Este fármaco está aprobado para el control del peso en combinación con una dieta hipocalórica y ejercicio físico en adultos y niños mayores de 12 años con obesidad [8]. A pesar de los buenos resultados obtenidos, su precio y el hecho de que se administre por vía inyectable limitan la cantidad de pacientes que pueden ser tratados [2].

## 2.3. Semaglutida

La semaglutida es un análogo de GLP-1 que presenta tres modificaciones estructurales, incluyendo dos sustituciones de aminoácidos y una acilación, lo que mejora su resistencia a la degradación por la enzima DPP-4 y su afinidad por la albúmina. A diferencia de la liraglutida, tiene una vida media más prolongada de 165 a 184 horas, lo que permite su administración semanal por vía subcutánea [9]. Sin embargo, es el único agonista de GLP-1 que está disponible en formulaciones tanto subcutáneas como orales [10].

El principal mecanismo de la semaglutida en la pérdida de peso radica en la reducción del consumo de energía mediante la inhibición del apetito y el aumento de la saciedad, con un impacto mínimo en el vaciado gástrico y el gasto energético [9].

Al igual que la liraglutida, la semaglutida puede tener efectos adversos gastrointestinales de gravedad leve a moderada. Se ha asociado con un mayor riesgo de pancreatitis y enfermedades agudas de la vesícula biliar [11].

La dosis más alta de la semaglutida, de 2,4 mg, ha sido aprobada por la FDA como la primera terapia inyectable semanal para adultos con obesidad crónica, en combinación con una dieta baja en calorías y actividad física [10, 11]. Recientemente, la FDA también aprobó la semaglutida para el tratamiento de la obesidad en adolescentes de 12 años o más [11].

Antes de la aprobación de la semaglutida para el control de la obesidad, la farmacoterapia convencional proporcionaba una pérdida de peso moderada y transitoria de hasta el 10,9 % del peso corporal inicial. Sin embargo, la semaglutida logra reducir el peso corporal en promedio un 14,9%. No obstante, los eventos adversos gastrointestinales asociados con la dosis limitan su eficacia y dificultan el aumento de la dosis [11].

## 3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Los avances en enfoques quirúrgicos modernos han logrado una pérdida de peso considerable y sostenida. Sin embargo, aún se busca mejorar los resultados mediante opciones de farmacoterapia. Se ha prestado una creciente atención a la búsqueda de nuevos tratamientos contra la obesidad, entre ellos, la tirzepatida, un agente prometededor que ampliará las opciones de control de la obesidad en un futuro cercano [11].

### 3.1. Tirzepatida

La tirzepatida es un fármaco sintético basado en la secuencia del péptido GIP nativo, con actividad dual en GIP y GLP-1. Se desarrolló con el objetivo de evaluar si la adición de GIP mejora la reducción de glucosa lograda por los agonistas del receptor GLP-1. Se llevaron a cabo ensa-

vos clínicos con pacientes adultos con DT2, que proporcionaron hallazgos clínicamente relevantes. Como resultado, el compuesto recibió la aprobación de las agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa (FDA y EMA) para el tratamiento de la DT2 en 2022 [11].

Varios estudios han demostrado que el fármaco tirzepatida tiene un impacto clínicamente significativo en el peso corporal, de una manera dependiente de la dosis. Este efecto de pérdida de peso se debe a la actividad sinérgica de GLP-1 y GIP [11]. Aunque ambas hormonas estimulan la secreción de insulina y reducen la secreción de glucagón, también tienen propiedades únicas adicionales: el GIP desempeña un papel fundamental en el metabolismo de nutrientes y energía, y el GLP-1 disminuye el apetito, aumenta la saciedad y retrasa el vaciado gástrico [12].

En la actualidad, la tirzepatida se encuentra en fase III de desarrollo para el tratamiento de la obesidad, así como para la insuficiencia cardíaca y trastornos cardiovasculares. Los ensayos realizados hasta ahora han demostrado una pérdida de peso del 7,6 al 11,2 % en pacientes tratados con tirzepatida, en comparación con el 5,7 % logrado con semaglutida sola. El perfil de seguridad y tolerabilidad de la tirzepatida es similar al de los agonistas del receptor GLP-1, con eventos adversos gastrointestinales transitorios de gravedad leve a moderada. Esto sugiere que la tirzepatida podría tener un impacto significativo en el panorama farmacológico actual para el tratamiento de la obesidad [11, 13].

#### 4. CONCLUSIÓN

La obesidad es un creciente problema de salud pública que se asocia con otras enfermedades y una mayor tasa de mortalidad. Aunque se han realizado numerosos estudios, las causas de la obesidad aún no se comprenden completamente y las dietas tradicionales bajas en calorías no suelen tener efectos duraderos. La clave para abordar eficazmente esta enfermedad es lograr una pérdida de peso considerable y sostenida, y mantenerla a largo plazo.

Durante mucho tiempo, la cirugía bariátrica fue la única alternativa que podía lograr una pérdida de peso considerable. Sin embargo, con una mejor comprensión de la fisiopatología de la obesidad, han surgido nuevos enfoques que permiten obtener una reducción de peso más efectiva. Entre estos enfoques se encuentran los agonistas del receptor de GLP-1, que inicialmente se desarrollaron para tratar la hiperglucemia en pacientes con DM2, una población en la que la obesidad o el sobrepeso son muy comunes. Con el desarrollo de nuevos agonistas de GLP-1 cada vez más eficaces para la pérdida de peso, actualmente se han aprobado dosis de 3 mg/día de liraglutida y 2,4 mg/semana de semaglutida para este propósito. Además, la tirzepatida, que se encuentra en desarrollo, ha mostrado resultados excelentes superiores a otros agonistas en el control de la glucemia y la pérdida de peso, y se espera que sea aprobada para ambas indicaciones. La aparición de los agonistas del receptor GLP-1 ha marcado el comienzo de un nuevo paradigma en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, se necesita más in-

vestigación para comprender completamente los mecanismos moleculares que respaldan la eficacia de los agonistas de GLP-1.

#### REFERENCIAS

- [1] Mayoral, Laura Perez-Campos, et al. "Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity." *The Indian journal of medical research* 151.1 (2020): 11.
- [2] Srivastava, Gitanjali, and Caroline M. Apovian. "Current pharmacotherapy for obesity." *Nature Reviews Endocrinology* 14.1 (2018): 12-24.
- [3] Rosa-Gonçalves, Pamela, and David Majerowicz. "Pharmacotherapy of obesity: limits and perspectives." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 19.4 (2019): 349-364.
- [4] Guillem, Francisco Camaralles. "¿ Podrán los nuevos fármacos frenar la epidemia mundial de la obesidad y el sobrepeso?." Atención primaria: Publicación oficial de la Sociedad Española de Familia y Comunitaria 55.1 (2023): 1.
- [5] Pedrosa, Mauricio Reis, et al. "GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far?." *Current Atherosclerosis Reports* 24.11 (2022): 867-884.
- [6] Page, Laura C., and Michael Freemark. "Role of GLP-1 receptor agonists in pediatric obesity: benefits, risks, and approaches to patient selection." *Current Obesity Reports* 9 (2020): 391-401.
- [7] Klen, Jasna, and Vita Dolžan. "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus and obesity: The impact of pharmacological properties and genetic factors." *International journal of molecular sciences* 23.7 (2022): 3451.
- [8] Nuffer, Wesley A., and Jennifer M. Trujillo. "Liraglutide: a new option for the treatment of obesity." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 35.10 (2015): 926-934.
- [9] Jung, Han Na, and Chang Hee Jung. "The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS?." *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 31.1 (2022): 28.
- [10] Alorfi, Nasser M., and Alanood S. Algarni. "Clinical impact of semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, on obesity management: A review." *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* (2022): 61-67.
- [11] Blüher, Matthias, et al. "New insights into the treatment of obesity." *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2023).
- [12] Syed, Yahiya Y. "Tirzepatide: first approval." *Drugs* 82.11 (2022): 1213-1220.
- [13] Lafferty, Ryan A., Peter R. Flatt, and Nigel Irwin. "GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy." *Expert opinion on pharmacotherapy* 24.5 (2023): 587-597.



**Olga Garzo Sánchez.** Graduada en Biotecnología por la Universidad de Salamanca. Actualmente se encuentra cursando la modalidad de Nuevos Fármacos del Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad de Pablo de Olavide (Sevilla), donde realizará su trabajo fin de máster y sus prácticas.

# Oligonucleótidos antisentido como terapia

Belén Cabello Vega, María José López Carballo

**Resumen**— El empleo de oligonucleótidos antisentido como terapia presenta un gran número de ventajas y se está convirtiendo en una base cada vez más importante en la industria farmacéutica para desarrollar nuevos fármacos. Actualmente, se están investigando para enfermedades trascendentales como Alzheimer, Huntington o cáncer donde esta última mata 1,3 millones de personas al año en Europa. Por lo tanto, una mayor comprensión en los mecanismos moleculares de esta técnica abre puertas para la obtención de un mayor número de opciones terapéuticas diseñadas para mejorar la salud mundial

**Palabras Claves**—Oligonucleótidos antisentido, terapia, enfermedad, cáncer.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los oligonucleótidos antisentido (OAS) consisten en una cadena de entre 13 y 25 nucleótidos con una secuencia de bases complementaria a un fragmento de ARN mensajero. Se obtienen artificialmente en el laboratorio y se utilizan como agente terapéutico en enfermedades de origen genético, o bien para estudiar la función de un gen concreto [1].

El ARN mensajero es omnipresente y es más probable que se manipule en comparación con el ADN, lo que da lugar a múltiples aplicaciones *in vitro* e *in vivo* para los OAS en el campo de los mecanismos reguladores de procesos biológicos, cáncer, infecciones virales y deficiencias hereditarias [2].

## 2. MECANISMO DE ACCIÓN

➤ **Fase de pre-hibridación:** los OAS se introducen dentro de la célula mediante endocitosis, aunque tienen que escapar de la ruta endosomal para evitar ser degradados antes de tiempo.

➤ **Fase de hibridación:** es una fase compleja donde el OAS tiene que encontrar el ácido nucleico de la célula para hibridar con él.

➤ **Fase de post-hibridación:** Una vez que estos OAS se han unido al ARNm correspondiente pueden ocurrir 2 mecanismos de acción para bloquear la síntesis de proteínas (figura 1) [3], [4], [5].

a) Los bloqueadores estéricos, que son los que previenen o inhiben la progresión de corte y empalme o la maquinaria de traducción.

b) Los que son dependiente de RNasaH. Inducen la degradación de ARNm, dejando intacto el OAS, por lo que puede servir para la destrucción de otras moléculas de ARNm [4], [6].

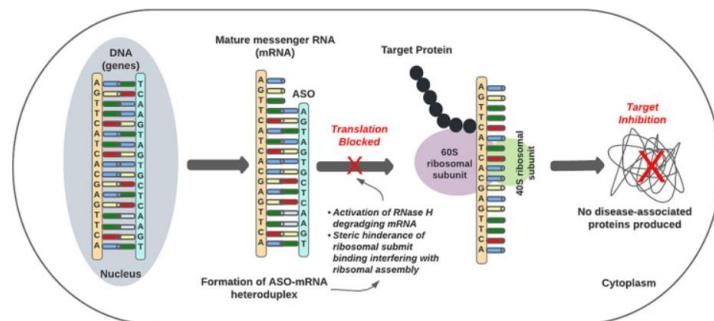


Fig. 1. Mecanismo de acción de OAS. Fuente: Bennett [5].

## 3. TIPO DE OAS

Como existen diversos obstáculos para la incorporación de los OAS por su mecanismo de captación y acción celular, se han llevado a cabo modificaciones para superar esta dificultad. Se denominan “generaciones de los OAS” [4], [7]:

➤ **Primera generación:** se sustituye un oxígeno que no pertenece al esqueleto fosfodiéster por un átomo de azufre, mejorando la protección frente a las nucleasas. Además, la modificación en la posición 2' de los azúcares de la ribosa dio como resultado varios productos como 2'-O-metilo y 2'-O-metoxietilo que son tóxicos. Por tanto, se requieren más modificaciones para aumentar la especificidad y disminuir la toxicidad.

➤ **Segunda generación:** se modificó el anillo de azúcar restringiendo los sustituyentes 2' en la posición 4', resultando en oligonucleótidos bloqueados o OAS con grupos etilos restringidos en 2' haciendo que sean más potentes que los OAS de la primera generación.

➤ **Tercera generación:** se incluyeron varias modificaciones como nucleobase (para aumentar la hidrofobicidad y afinidad al ARN), reducir la toxicidad (mediante la modificación de los OAS modificados con grupos etoxi). Estos OAS son más resistentes a

degradación enzimática, estables en circulación y con una fuerte afinidad de unión frente al ARN.

## 4. OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENtido APLICADO A ENFERMEDADES

### 4.1. Enfermedades del Sistema Nervioso

La distrofia de Duchenne es una enfermedad muscular neurodegenerativa causada por el gen que codifica para la proteína llamada distrofina (DMD). Cuando ocurre una mutación en esta proteína se producen cambios en la pauta de lectura impidiendo la producción de una distrofina funcional. Las terapias que se están desarrollando se basan en restaurar la función de la DMD. Estos OAS se unen al exón de la transcripción de la distrofina pre-ARN, que al madurar a ARN producirá una omisión en este exón restaurando la pauta de lectura dando lugar a una distrofina de tamaño más corto pero funcional. El fármaco usado actualmente es el llamado Casimersen para pacientes que tienen la mutación confirmada del gen DMD que es susceptible de omitir el exón 51. Este fármaco fue aprobado por la FDA en febrero de 2021 aunque todavía está en fase III [8].

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad progresiva, irreversible y neurodegenerativa que empieza en el área temporal del cerebro y el hipocampo con una acumulación de depósitos extracelulares de péptidos A $\beta$  y ovillos neurofibrilares por hiperfosforilación de la proteína Tau. Los OAS tienen como objetivo disminuir los niveles de A $\beta$  tóxico siendo la diana el ARNm de la proteína precursora amiloide (APP). Por ejemplo, el fármaco OL-1 tiene como diana un fragmento de 17-30 aminoácidos de A $\beta$ . Este fármaco redujo la expresión de A $\beta$  en el cerebro de dos modelos de ratones mejorando también la neuroinflamación y el rendimiento cognitivo. En cuanto a la patología por la proteína Tau, se diseñó un OAS denominado NCT03186989 que indujo la degradación del ARNm de Tau mediado por la RNasa H causando una disminución del nivel de esta proteína en el cerebro (figura 2). Este fármaco se encuentra actualmente en fase I/II [9].

La enfermedad de Huntington se caracteriza por una acumulación cerebral de la proteína huntingtina (HTT) [10], especialmente en el encéfalo, degenerando las neuronas GABAérgicas [11]. Esta proteína es necesaria para el transporte axonal y expresión del factor neurotrófico del cerebro [12], [13]. La alteración de este gen viene determinada por una expansión del triplete CAG, lo que la convierte en tóxica para el organismo provocando disfunción neuronal y muerte [14]. Actualmente, el OAS

RG6042 es un fármaco que se encuentra en fase III. Tiene como diana una secuencia del ARNm de la HTT mutante y la elimina vía RNasa H [15].

### 4.2. Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas

La hipercolesterolemia familiar homocigota es un trastorno genético raro en el que ambos alelos del receptor de LDL son defectuosos, lo que da lugar a concentraciones muy altas de colesterol LDL en plasma y enfermedad arterial coronaria prematura. En 2013 se aprobó un 2'-MOE oligonucleótido antisentido denominado Mipomersén que específicamente degrada el mRNA de la proteína apoB-100, proteína que participa en la movilización del colesterol alrededor del organismo. Esta terapia resultó efectiva para reducir las concentraciones de LDL en sangre [16].

### 4.3. Enfermedades del Ojo

La neuropatía óptica hereditaria de Leber está caracterizada por pérdida de la visión central y atrofia óptica. Un cambio de base de A>G en el gen CEP290 provoca un splicing incorrecto dando lugar a una proteína mutante causante de la enfermedad. Los pacientes se trataron con inyecciones intravítreas con un oligonucleótido antisentido denominado Sepofarsén para restaurar el splicing correcto mediante impedimento estérico (figura 2) [17].

### 4.4. Cáncer

El fármaco Apatorsen (OGX-427) se encuentra en fase I y es un inhibidor antisentido cuya diana es la proteína de choque térmico Hsp27. Esta proteína es una chaperona que regula la supervivencia celular mediante la vía del receptor de andrógenos, mediando la progresión del tumor en el cáncer de próstata [18]. Además, el fármaco Danvartisen se encuentra en fase II y es un oligonucleótido antisentido que inhibe a STAT3, proteína implicada en linfomas y cáncer de pulmón [19].

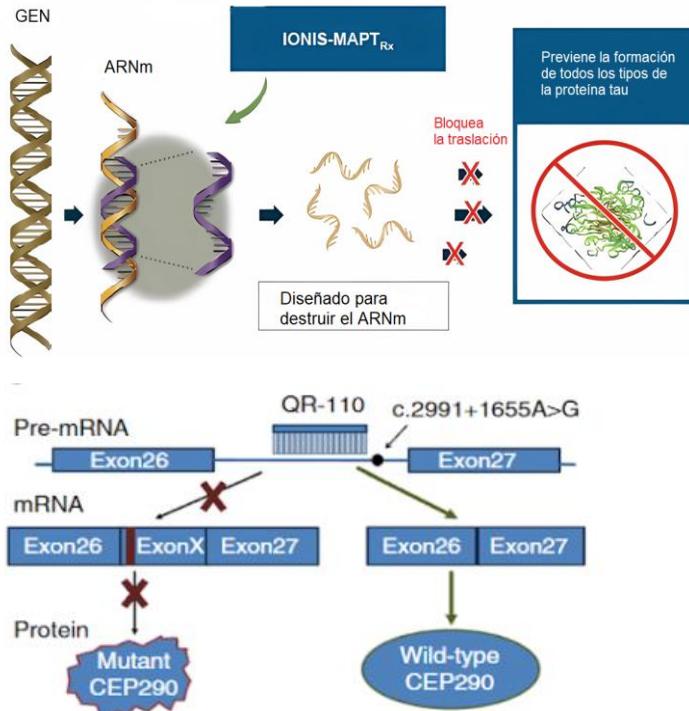


Fig. 2. (A) Mecanismo de acción dependiente de RNasaH en Alzheimer. Adaptado de Grabowska-Pyrzewicz et al. [9]. (B) Mecanismo de acción por impedimento estérico en neuropatía óptica de Leber. Fuente: Hong et al. [19]

## 5. CONCLUSIONES

La tecnología antisentido ha comenzado a brindar importantes beneficios a los pacientes con una amplia gama de enfermedades. Un gran número de ASO se encuentran en ensayos clínicos avanzados, actualmente hay 6 aprobados, uno pendiente de aprobación y los demás en periodo de desarrollo. Esta tecnología se ha convertido en una plataforma de descubrimiento de fármacos para la mayoría de farmacéuticas, aunque está todavía en proceso de maduración. Por ejemplo se está buscando estrategias para mejorar la potencia de la RNasaH1. En resumen, la comprensión de los mecanismos moleculares en la actividad de distribución, capacitación celular y toxicidad proporciona un marco interesante del que debería surgir avances adicionales en la tecnología ASO. La demostración de que los fármacos ASO están produciendo beneficios que hasta ahora no se habían tenido con otras opciones terapéuticas justifican mayores inversiones para mejorar más esta tecnología.

## REFERENCIAS

[1] Pérez, B., Vilageliu, L., Grinberg, D., & Desviat, L. R. (2014). Antisense mediated splicing modulation for inherited metabolic diseases: challenges for delivery. *nucleic acid therapeutics*, 24(1), 48-56.

[2] Gheibi-Hayat, S. M., & Jamialahmadi, K. (2021). Antisense Oligonucleotide (AS-ODN) Technology: Principle, Mechanism and Challenges. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68(5), 1086-1094.

[3] Dias, N., & Stein, C. A. (2002). Antisense oligonucleotides: basic concepts and mechanisms. *Molecular cancer therapeutics*, 1(5), 347-355.

[4] Krishnan, A. V., & Mishra, D. (2020). Antisense oligonucleotides: a unique treatment approach. *Indian Pediatrics*, 57, 165-171.

[5] Bennett, C. F. (2019). Therapeutic antisense oligonucleotides are coming of age. *Annual review of medicine*, 70, 307-321.

[6] Chi, X., Gatti, P., & Papoian, T. (2017). Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug discovery today*, 22(5), 823-833.

[7] Ramasamy, T., Ruttala, H. B., Munusamy, S., Chakraborty, N., & Kim, J. O. (2022). Nano drug delivery systems for antisense oligonucleotides (ASO) therapeutics. *Journal of Controlled Release*, 352, 861-878.

[8] Shirley M. (2021). Casimersen: First Approval. *Drugs*, 81(7), 875-879

[9] Grabowska-Pyrzewicz, W., Want, A., Leszek, J., & Wojda, U. (2021). Antisense oligonucleotides for Alzheimer's disease therapy: from the mRNA to miRNA paradigm. *EBioMedicine*, 74, 103691.

[10] Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565-581.

[11] Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience*, 17(8), 1022-1030.

[12] Caratachea, M. A. C. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213-221

[12] Vitet, H., Brandt, V., & Saudou, F. (2020). Traffic signaling: new functions of huntingtin and axonal transport in neurological disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 63, 122-130.

[13] Ghosh, R., & Tabrizi, S. J. (2018). Clinical features of Huntington's disease. *Polyglutamine disorders*, 1-28

[14] McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*, 25(1), 24-34.

[15] Dash, D., & Mestre, T. A. (2020). Therapeutic update on Huntington's disease: Symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics*, 1-15.

[16] Raal, F. J., Santos, R. D., Blom, D. J., Marais, A. D., Charng, M. J., Cromwell, W. C., ... & Crooke, S. T. (2010). Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 375(9719), 998-1006.

[17] Cideciyan, A.V., Jacobson, S.G., Drack, A.V. et al. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. *Nat Med* 25, 225-228 (2019).

[18] Chi, K. N., Yu, E. Y., Jacobs, C., Bazov, J., Kollmannsberger, C., Higano, C. S., ... & Hotte, S. J. (2016). A phase I dose-escalation study of apatorsen (OGX-427), an antisense inhibitor targeting heat shock protein 27 (Hsp27), in patients with castration-resistant prostate cancer and other advanced cancers. *Annals of Oncology*, 27(6), 1116-1122.

[19] Hong, D., Kurzrock, R., Kim, Y., Woessner, R., Younes, A., Nemunaitis, J., ... MacLeod, A. R. (2015). AZD9150, a next-generation antisense oligonucleotide inhibitor of STAT3 with early evidence of clinical activity in lymphoma and lung cancer. *Science Translational Medicine*, 7(314), 314ra185-314ra185.



**Belén Cabello Vega.** Graduada en bioquímica por la Universidad de Sevilla en el año 2022. Actualmente realizando el primer curso del máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.



**María José López Carballo,** graduada en biología por la Universidad de Sevilla en el año 2021 y obtuvo el Máster de Fisiología y Neurociencia por la Universidad de Sevilla en el año 2022. Actualmente, se encuentra realizando el primer curso de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide.

# Big Data en el fútbol y el factor humano

Carlos Lacave Muñoz

**Resumen**—Este artículo tratará el uso del Big Data aplicado al mundo del deporte, en concreto el fútbol, sus beneficios y el problema que conlleva el factor humano a la hora de tomar decisiones.

**Palabras Claves**— Big Data, deporte, fútbol.

## 1. INTRODUCCIÓN

En este artículo se va a tratar la implementación del Big Data en el mundo del deporte.

Hoy en día, es muy utilizado por todo el mundo el término Big Data como una nueva tecnología la cual nos permite tener al alcance de la mano una gran cantidad de datos que no conocíamos o no eran utilizados, con el fin de tomar mejores decisiones y maximizar los beneficios de las empresas.

Cuando hablamos de Big Data, nos referimos al conjunto de datos o a la combinación de conjuntos de datos cuyo tamaño, complejidad y velocidad de crecimiento dificulta su procesamiento, gestión y análisis para que sean realmente útiles. Si bien es cierto que no hay un tamaño específico para determinar si un conjunto de datos es lo suficientemente grande para considerarlo Big Data, los especialistas y profesionales lo consideran desde los 30-50 Terabytes a varios Petabytes.

La complejidad del Big Data se debe a la no estructuración de los datos generados, siendo casi necesaria su combinación con datos estructurados, como podría ser una base de datos relacional.

El uso de esta tecnología resulta útil para muchas empresas, ya que les proporciona respuestas a preguntas que ni siquiera sabían que tenían. Esto hace que sean capaces de identificar y solventar problemas, reducir costes y crear nuevas oportunidades. En resumen, aprovechar estos datos para mejorar la toma de decisiones de una manera eficiente en base a dicha información y así maximizar los beneficios.

## 2. ANÁLISIS DE DATOS EN EL FÚTBOL

Existen muchos deportes que son realizados por profesionales y que tienen mucha importancia en el día a día no solo de las personas sino que cuentan con una gran repercusión mediática a lo largo del mundo, lo cual genera mucho dinero y atrae a grandes empresas que buscan maximizar sus beneficios, como si de una

empresa se tratase. El deporte más mediático es el fútbol, el cual mueve grandes masas de gente y dinero.

A lo largo de su historia ha sufrido muchos cambios, pero en los últimos años se ha utilizado como un negocio para beneficiar a unos cuantos propietarios, lo cual hace que sea necesario maximizar sus recursos y obtener el mayor rendimiento posible.

Esto hace que existan figuras importantes más allá de los propios futbolistas y entrenadores, como por ejemplo el Director Deportivo. Su función, fue descrita por Dave Bassett como: “El responsable más cercano a la directiva, con una experiencia contrastada en el fútbol que debe ayudar a los miembros de las directivas a la hora de analizar la toma de decisiones, pues ellos carecen de tal experiencia.”

Resumidamente, consiste en encontrar a los mejores jugadores y al menor precio posible, para que el equipo alcance los lugares más altos en las distintas competiciones.

Para ello se dispone de ojeadores, encargados de analizar a jugadores de todas las edades y países.

Hasta hace unos años, esto ha supuesto un problema, ya que era necesario el uso de muchos ojeadores para la inmensa cantidad de futbolistas y jóvenes promesas que puedan existir en lugares tan remotos y a los que debían viajar, como las favelas brasileñas o barrios marginales de Argentina, de donde han surgido grandes prodigios del deporte rey.

Con la llegada de Internet y la digitalización, la facilidad para disponer de una gran cantidad de información de forma instantánea ha hecho que sea más fácil abarcar una mayor cantidad de jugadores, cambiando la estrategia para invertir más en otros aspectos, como la cantidad y calidad de dichos ojeadores [1].

### 3. BIG DATA Y FÚTBOL

Una vez sabemos en qué consiste el Big Data y cómo se gestionan los datos en el fútbol para alcanzar los mayores objetivos posibles, la pregunta que nos surge es, ¿se podría aplicar el Big Data en el fútbol y aprovecharnos de sus virtudes para obtener un mayor beneficio?

Existen competiciones como la MLB (béisbol), la NBA (baloncesto) o la NFL (fútbol americano) que llevan años utilizando esta tecnología para analizar a los rivales, el mercado de fichajes o las estadísticas de un jugador, entre otras funciones. En cambio, el fútbol siempre se ha considerado un deporte más tradicional a la hora de implementar nuevas tecnologías, como el VAR (árbitro asistente de vídeo) encargado de evitar errores humanos realizados por el árbitro que puedan influir en el resultado.

Sin embargo, con el gran crecimiento de este deporte y la conversión de los equipos en empresas, ha facilitando el uso de una tecnología más sofisticada y potente.

Uno de los pioneros es el entrenador Rafa Benítez, que lo utilizaba para la preparación del equipo y los partidos, aparte de adaptar la estrategia de juego y tomar decisiones de cara al partido en tiempo real, algo impensable hace unos años y que sentó un precedente [2].

A día de hoy, el Big Data ya es una realidad en algunos equipos de la primera división española, que gracias a diferentes empresas de procesamiento y análisis de Big Data, pueden analizar de forma más exhaustiva al rival, analizar jugadores, competiciones y una cantidad de datos que antes no se podían analizar de forma tan eficaz y que hemos descubierto que son importantes, como el clima del lugar donde se encuentra el actual equipo de un jugador y el del equipo que lo quiere fichar, la probabilidad de lesión y condición física para compararlo con una gran cantidad de jugadores, el tiempo de adaptación que necesita el jugador para rendir a un alto nivel dependiendo de múltiples factores, etc.

Antes de los partidos, se analiza a los rivales, las estrategias utilizadas para sobreponerse a los problemas que sufren en los partidos, las jugadas y tácticas utilizadas, el lado al que un jugador tira el penalti, incluso la longitud de los pases y la posición de los tiros a puerta. Estos datos se pueden utilizar para definir una estrategia propia y predecir posibles cambios durante el partido.

Durante un partido, también es posible utilizar los datos para tomar decisiones en tiempo real, analizar los aciertos y fallos de los jugadores en ciertas jugadas y

ayudar al entrenador a sustituir a un jugador si observa que no está en las mejores condiciones.

Analizar el rendimiento de jugadores a lo largo de la temporada permite al entrenador hacer rotaciones y dar descanso a los jugadores titulares pero sin dejar de luchar por ganar los partidos, un problema muy frecuente en la mayoría de equipos, que cuentan con un “fondo de armario” de baja calidad que tiene problemas a la hora de dar descanso a las estrellas y les hace perder partidos y puntos de cara a las competiciones que juegan y el gran volumen de partidos que hay cada año.

### 4. EL FACTOR HUMANO

El Big Data es una herramienta que tiene una influencia positiva en el fútbol, utilizada para predecir acontecimientos con respecto a otros equipos o con los propios jugadores, tomar decisiones en el partido que favorezcan al equipo, y analizar el rendimiento a lo largo de la temporada para solucionar errores, pero no todo puede ser analizado, existen circunstancias que pueden tener una gran importancia en un partido o a lo largo de una temporada, como son las lesiones fortuitas y del factor de incertidumbre.

Si bien es cierto que podemos analizar la probabilidad de lesión de un jugador, no podemos asegurar que un jugador sufra una lesión por culpa de un rival o un accidente que no esté ligado al fútbol, como la ruptura de una pareja o un accidente de tráfico.

Existen anécdotas insólitas de lesiones, como la que sufrió Cañizares en 2002, cuando se le cayó un bote de colonia en el pie que le impidió jugar con la Selección Española. Otra lesión curiosa fue la de Marco Asensio, que no pudo jugar un partido con la Selección Española por un grano que le salió en la pierna cuando se las depiló [3].

También encontramos casos más trágicos, como el de Hiroshi Kiyotake, jugador del Sevilla que sufrió el fallecimiento de su hijo que se encontraba en Japón con el resto de su familia y que provocó una bajo rendimiento tal, que abandonó el equipo para volver a Japón y estar más cerca de su familia, truncándole una buena trayectoria [4].

Aunque es cierto que no todo son acontecimientos trágicos, también hay casos positivos que sí son analizables hasta cierto punto, como es el liderazgo y la capacidad de motivación de un jugador o entrenador para ejercer de líder en los momentos complicados. Un buen caso de ello es Joaquín, futbolista del Betis que a pesar de estar cerca de cumplir 42 años y a las puertas de

su retiro, sirve como un estandarte o “leyenda vida” que motiva y transmite los valores del club en el que ha pasado la mayor parte de su carrera. Su aporte como futbolista muy experimentado y que defiende a su equipo de toda la vida, lo hace un valor necesario para cualquier equipo, aunque no sea en el terreno de juego.

Al final, los jugadores tienen un gran equipo de profesionales detrás que los ayudan a sacar el máximo rendimiento física y mentalmente, lo que minimiza los contratiempos que puedan ocurrir, pero también son humanos, tienen errores, problemas o pueden sentirse tristes, por lo que no todo puede ser analizado o predicho a pesar de contar con equipos cualificados para solventarlos.

## 5. CONCLUSIONES

Está claro que la implementación del Big Data en el fútbol es un hecho positivo y que trae consigo una mejora de la cantidad y calidad a la hora de analizar los datos, dando lugar a obtener nuevas oportunidades y a poder decidir acciones a tiempo real que parecerían imposibles hace unos años.

Pero por mucho que se pueda analizar y predecir acontecimientos, el hecho de que los futbolistas son personas y no máquinas perfectas, hace que no todo pueda ser analizable y que ciertos factores no puedan ser totalmente predichos y dependan de ciertas circunstancias que a día de hoy son imposibles de anticipar.

El hecho de introducir nuevas tecnologías al fútbol y que se modernice un poco más, es una buena decisión siempre y cuando se realicen de forma correcta.

## REFERENCIAS

- [1] Datos, innovación y futuro. Monchi y su intervención en el Sports Data Forum - [https://www.youtube.com/watch?v=D6SOcYLs1PI&ab\\_channel=SevillaFC](https://www.youtube.com/watch?v=D6SOcYLs1PI&ab_channel=SevillaFC)
- [2] ¿Cómo se utiliza el Big Data en el fútbol moderno? - <https://ayudaleyprotecciondatos.es/big-data/aplicaciones/futbol/>
- [3] 5 insólitas lesiones fuera de la cancha por la que futbolistas se quedaron sin jugar hasta mundiales - <https://www.bbc.com/mundo/deportes-41652156>
- [4] El triste motivo tras la marcha de Kiyotake - <https://www.lacolinadenervion.com/triste-motivo-tras-la-marcha-kiyotake/>



**Carlos Lacave Muñoz** estudia el segundo año del grado de Ingeniería Informática en Sistemas de Información

# Biometría informática en la Ciberseguridad

Marina Benito Torrado

**Resumen**—La biometría informática utiliza características únicas del cuerpo humano, como la huella dactilar, la voz o el rostro, para autenticar y verificar la identidad de un usuario en sistemas informáticos y redes. Esta tecnología proporciona un nivel de seguridad más alto que los métodos tradicionales de autenticación y es más conveniente para los usuarios, ya que no requiere la memorización de contraseñas o la portabilidad de tokens. Sin embargo, su uso plantea desafíos en cuanto a la protección de la privacidad y la seguridad de los datos biométricos.

**Palabras Claves**—Aplicaciones, Biometría, Ciberseguridad, Informática, Técnicas



## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la seguridad informática es una preocupación constante para empresas y usuarios en todo el mundo.

El número de amenazas y riesgos en el entorno digital es cada vez mayor, y la protección de sistemas, redes y datos se ha convertido en una prioridad.

En este contexto, la biometría informática ha surgido como una herramienta clave para mejorar la seguridad y protección de la información.

## 2. BIOMETRÍA

### 2.1. Definición

La biometría es la ciencia y tecnología de medir y analizar los datos biológicos del cuerpo humano, extrayendo un conjunto de características de los datos adquiridos y comparando este conjunto con el conjunto de plantillas en la base de datos [1].

Las tecnologías basadas en la biometría incluyen la identificación basada en características fisiológicas (como la cara, las huellas dactilares, la geometría de los dedos, la geometría de la mano, las venas de la mano, la palma, el iris, la retina, la oreja y la voz) y rasgos conductuales (como la forma de caminar, la firma y la dinámica de la pulsación de teclas). [2]

Los sistemas de seguridad biométricos se convierten en una herramienta eficiente en comparación con los sistemas de seguridad basados en electrónica. [3]

A día de hoy, el avance en el conocimiento de dichos rasgos y sus correspondientes ventajas e inconvenientes, unido a las posibilidades que ofrece la tecnología, hacen que la biometría se considere uno de los elementos clave en cuanto a técnicas de identificación y seguridad en el futuro.

### 2.2. Diferentes técnicas de autenticación biométrica

#### a. Huellas Dactilares:

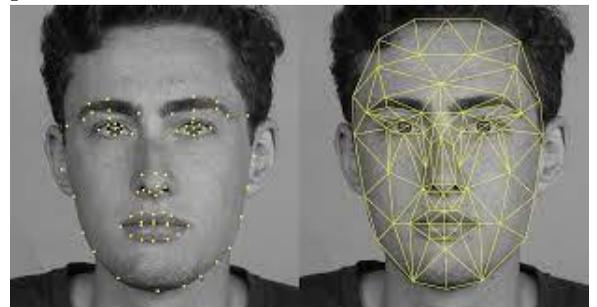
Es una técnica biométrica basada en huellas dactilares, busca patrones de líneas específicos en la superficie de los dedos. Los extremos de las crestas, las bifurcaciones y las islas que forman el patrón de líneas se almacenan como una imagen. [4]



Figura 3: Minucias de huella dactilar

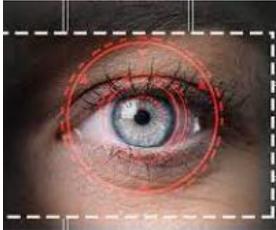
#### b. Reconocimiento Facial:

La técnica biométrica que utiliza el reconocimiento facial analiza la posición y la forma de partes de una cara para reconocer una coincidencia. También se tienen en cuenta características como la piel.[4]



c. **IRIS:**

El reconocimiento de iris utiliza un escáner para leer las características únicas del iris y luego convierte la información en un código de barras encriptado. [4]



d. **Reconocimiento de Voz:**

La voz es otra característica individual inherente, como la cara y las huellas dactilares. El reconocimiento de voz requiere el menor esfuerzo por parte de los usuarios y, por lo tanto, es muy conveniente. Esta tecnología se usa comúnmente en áreas que requieren el procesamiento de la voz del usuario. [4]



e. **Verificación de Firma:**

La firma biométrica captura información sobre las características que son inherentes a la firma de una persona, como la velocidad de escritura. [5]



La ciberseguridad es esencial para garantizar la privacidad y seguridad de los datos y la información en la era digital, y es una preocupación creciente para individuos, empresas y organizaciones de todo tipo y tamaño.

### 3.1. Fases de la Ciberseguridad:

1. **Prevención:** elevar el nivel de concienciación sobre las posibles amenazas a las que estamos expuestos.[8]
2. **Localización:** ubicar donde se encuentran los posibles focos de vulnerabilidad.[8]
3. **Reacción:** desarrollar una estrategia técnica con la que controlar la situación.[8]

### 3.2. Tipos de ciberamenazas más comunes:

1. **Malware:** software que realiza funciones en el sistema que son perjudiciales sin el conocimiento ni autorización del usuario.[9]
2. **Phishing:** se usa para obtener información mediante correos malintencionados para estafar a sus víctimas. [10]
3. **Spyware:** software que recupera datos de un dispositivo y los reenvía a terceros sin el permiso ni conocimiento del usuario. [11]
4. **Ataque DDoS:** intenta hacer que un sitio web o recurso de red no esté disponible colapsándolo con tráfico malintencionado para que no pueda funcionar correctamente. [12]

## 4. APLICACIÓN DE LA BIOMETRÍA EN LA CIBERSEGURIDAD

En la actualidad las tecnologías biométricas se pueden utilizar en un amplio abanico de aplicaciones.

### 4.1. Autenticación de usuario:

La biometría se puede utilizar para autenticar la identidad de un usuario, lo que aumenta la seguridad en el acceso a sistemas, aplicaciones y redes.

### 4.2. Acceso Físico

La biometría puede utilizarse para controlar el acceso a instalaciones físicas, como salas de servidores, que son vitales para la ciberseguridad.

### 4.3. Monitoreo de Comportamiento

La biometría conductual, como el análisis de la dinámica de la escritura, la voz y la forma de caminar, se puede utilizar para detectar comportamientos anormales y prevenir fraudes. [6]

## 3. CIBERSEGURIDAD

La ciberseguridad se refiere a la protección de los sistemas informáticos, redes y dispositivos electrónicos de posibles ataques, robos o daños que puedan comprometer su integridad, confidencialidad y disponibilidad. [7]

Se trata de un conjunto de medidas, procedimientos y herramientas que buscan prevenir, detectar, responder y recuperarse de las amenazas informáticas y cibernéticas, como virus, malware, phishing, ataques de denegación de servicio, robo de información, entre otros.

#### 4.4. Detección de Intrusos

La biometría se puede utilizar para detectar intentos de intrusos no autorizados a través de sistemas de vigilancia basados en la identificación de rostros, reconocimientos de voz y detección de iris.

#### 4.5. Verificación de Transacciones:

La biometría se puede utilizar para verificar la identidad de las personas que realizan transacciones en línea, aumentando así la seguridad en las transacciones financieras.

### 5. CONCLUSIONES

La biometría informática es una herramienta valiosa para mejorar la seguridad y protección de la información en la ciberseguridad. Proporciona un nivel de seguridad más alto que los métodos tradicionales de autenticación y es más conveniente para los usuarios.

Sin embargo, es importante abordar los desafíos y riesgos asociados con su uso para garantizar la protección de la privacidad y los datos biométricos.

En resumen, la biometría puede mejorar la seguridad en la ciberseguridad al proporcionar una forma más segura y eficaz de autenticación de identidad y control de acceso.

### REFERENCIAS

- [1] MadhaviGudavalli, S.ViswanadhaRaju, A. VinayaBabu and D.Srinivasa Kumar, "Multimodal Biometrics - Sources, Architecture & Fusion Techniques: An Overview", In proc. of IEEE International Symposium on Biometrics and Security Technologies, pp. 27-34, 2012.
- [2] Muhammad Khurram Khan and Jiashu Zhang, "Multimodal face and fingerprint biometrics authentication on space-limited tokens", Neuro Computing, Vol. 17, No. 12, pp. 3026 - 3031, 2008.
- [3] L.Gorman, "Comparing passwords, tokens and biometrics for user authentication," IEEE Proc., vol. 91, no.12, Dec. 2003.
- [4] Web de Alice: <https://alicebiometrics.com/5-tecnicas-biometricas-comunes-comparadas/#:~:text=Pensamientos%20finales-.Identificaci%C3%B3n%20de%20huellas%20dactilares,se%20al macenan%20como%20una%20imagen.>
- [5] Web de Firmafy: <https://firmafy.com/que-es-la-firma-biometrica/>
- [6] Web de Red Seguridad: [https://www.redseguridad.com/especialidades-tic/implantacion-de-soluciones/biometria-conductual-el-comportamiento-como-herramienta-de-seguridad\\_20211129.html](https://www.redseguridad.com/especialidades-tic/implantacion-de-soluciones/biometria-conductual-el-comportamiento-como-herramienta-de-seguridad_20211129.html)
- [7] Web de IBM: <https://www.ibm.com/es-es/topics/cybersecurity>
- [8] Web de Universae: [https://universae.com/blog/que-es-ciberseguridad/?utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Universae-Busqueda-DSA-ES-2023&utm\\_term=pros&utm\\_content=cv&utm\\_adgroup=DSA-GEN-KW&gad=1&gclid=CjwKCAjwxr2iBhBJEiwAdXECw5j0DhEOzmNWuIhApOQjLpwyuLxDCCu-ieLjW2QZwfRmKk5RaApvxHRoCLnUQAyD\\_BwE](https://universae.com/blog/que-es-ciberseguridad/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Universae-Busqueda-DSA-ES-2023&utm_term=pros&utm_content=cv&utm_adgroup=DSA-GEN-KW&gad=1&gclid=CjwKCAjwxr2iBhBJEiwAdXECw5j0DhEOzmNWuIhApOQjLpwyuLxDCCu-ieLjW2QZwfRmKk5RaApvxHRoCLnUQAyD_BwE)
- [9] Web de INCIBE: <https://www.incibe.es/aprendeciberseguridad/malware#:~:text=El%20malware%20es%20un%20programa,y%2Fo%20para%20el%20sistema.>
- [10] Web de Proofpoint: <https://www.incibe.es/aprendeciberseguridad/malware#:~:text=El%20malware%20es%20un%20programa,y%2Fo%20para%20el%20sistema.>
- [11] Web de Kaspersky: <https://latam.kaspersky.com/resource-center/threats/spyware>
- [12] Web de Akamai: <https://www.akamai.com/es/our-thinking/ddos>



**Marina Benito Torrado**

Segundo Curso - Grado de Ingeniería Informática en Sistema de Información

# Ciberataques, las armas del siglo XXI

Alejandro Miguel Gómez

**Resumen**— Los ciberataques son ataques informáticos que tienen como objetivo obtener la información alojada en sistemas de una red empresarial o personal, o a los sistemas por sí mismo por motivos económicos, de “hacktivismo” e incluso por razones que pudiesen afectar a la seguridad nacional. Los atacantes suelen utilizar diversas tácticas, técnicas y procedimientos para lanzar estos ataques, los cuales trataremos a lo largo de este artículo.

**Palabras Claves**— Ataques informáticos, Ciberseguridad, Hacking, Protección, Vulnerabilidades.

## 1. INTRODUCCIÓN

En este artículo se dará una introducción al mundo de los ataques informáticos, presentando qué son, que tipos hay y cómo podemos evitarlos.

Este tipo de ataques son un problema en auge para la sociedad actual ya que cada vez dependemos más de los sistemas informáticos. Por lo que, una caída del sistema o robo de información ya sea de la propia empresa o de sus clientes, podría causar pérdidas económicas con altas cuantías e inutilizar los sistemas de dicha empresa.

## 2. CIBERATAQUES

### 2.1. ¿Qué son?

Un ciberataque es un intento malicioso y deliberado por parte de un individuo u organización para irrumpir en el sistema de información de otro individuo u otra organización [1]. Usualmente, el atacante busca algún tipo de beneficio con la interrupción de la red de la víctima. Para haceremos una idea de la cantidad de ataques que se realizan tenemos disponible este mapa interactivo desarrollado por Kaspersky: <https://cybermap.kaspersky.com/es>



Fig. 1. Mapa ataque en tiempo real.

### 2.2. Tipos

Existen varios tipos de ataques informáticos, algunos de los más representativos son:

- **Phishing:** En este tipo de ataque los delincuentes simulan una página web real o un correo electrónico de una entidad, que a simple vista puede parecer la oficial, como por ejemplo la de nuestro banco o la de cualquier empresa tecnológica. Normalmente estos ataques llegan mediante enlaces web a tu correo electrónico o a mensajes SMS, al

acceder al enlace proporcionado e introducir tus datos de acceso reales en la web suplantada, habrán obtenido tus datos de forma instantánea. Según el informe de seguridad de phishing 2022 de APWG (Anti-Phishing Working Group), se registraron más de 1,2 millones de ataques en el tercer cuatrimestre de 2022 [2].

- **Adivinación de contraseñas mediante fuerza bruta (Password Spray):** Es una técnica utilizada por un atacante para obtener credenciales de acceso validas, el cual consiste en probar una misma contraseña de uso común en varias cuentas de usuario, para luego probar con otra contraseña [3].

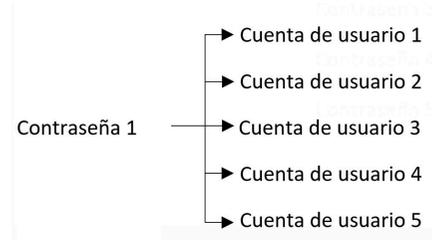


Fig. 2. Funcionamiento ataque Password Spray

Un ejemplo de este ataque podría ser el ataque a la plataforma de videoconferencias “Zoom” en 2020, donde los hackers consiguieron acceso a 500 mil cuentas [4].

- **Ataques de negación de servicio (DoS):** Estos ataques tienen como finalidad hacer que un servicio en línea o sitio web no esté disponible para sus usuarios legítimos. Su operativa consiste en generar una cantidad masiva de peticiones al servicio desde una misma maquina o dirección IP, consumiendo así los recursos que ofrece dicho servicio, hasta que llegue un momento que deje de tener capacidad de respuesta y comienza a rechazar peticiones, negando el servicio a los usuarios. Existe una variante más avanzada de este ataque llamado ataque DDoS que consiste en un ataque DoS, pero realizado desde muchos equipos o direcciones IP, siendo mucho más potente y difícil de detectar [5].

- **Malware:** Se trata de la instalación indeseada de un programa en un dispositivo o sistema con el fin de dañar o controlar un sistema, robar información financiera o incluso llegar a bloquear la información y pedir un rescate económico para que vuelva a estar accesible. Un ejemplo de malware del tipo ransomware, fue el conocido WannaCry en 2017 [6], el cual encriptaba los datos del equipo y pedía un rescate en bitcoin, de entre unos 300 a 600 euros al cambio, para su recuperación y si no se pagaba en un plazo de tres días serían eliminados.

El malware una vez instalado en un equipo puede hacer distintas funciones, algunas de ellas son:

- Bloquear el acceso a los componentes clave de la red (Ransomware).
  - Engañar al usuario para que instale programas que aparentemente son legítimos, pero actúan como un “caballo de troya” dejando la puerta abierta a la instalación de más software malicioso, robar datos o incluso controlar el equipo atacado (Troyano).
  - Acceder a la información del disco duro y difundirla (Spyware).
  - Utilizar los recursos de tu equipo para generar criptomonedas (Malwares mineros).
- **Ataque de intermediario (MitM):** Este ataque consiste en que el atacante se conecta a la misma red pública que la víctima, pudiendo mediante un software especializado, procesar toda la información de la víctima. Este tipo de ataques suelen darse en restaurantes o lugares donde la red wifi gratuita no tiene contraseña y por ello tienen un nivel muy bajo de seguridad.
  - **Inyección de código SQL:** Consiste en un ataque en el que el atacante inserta un código malicioso en un servidor que usa SQL (Lenguaje de consulta estructurado utilizado para Bases de Datos). Con este código malicioso, el atacante fuerza al servidor a que le revele información que normalmente no estaría accesible. En 2016, se lanzó un ciberataque contra el banco nacional de Qatar, consiguiendo robar más de 1.4 GB de datos que fueron publicados [7]. Estos datos contenían información de miles de clientes, incluyendo miembros de la familia real del país o de oficiales de inteligencia.

### 3. ¿CÓMO PODEMOS EVITARLOS?

Las mejores pautas para evitar ser víctimas de estos ataques son:

- **Mantener el software actualizado a la última versión disponible:** Es importante mantener actualizados los dispositivos y programas a la última versión para asegurarnos de que las vulnerabilidades conocidas se hayan solucionado.
- **Utilizar contraseñas seguras:** Las contraseñas deben ser fuertes y únicas, utilizando una combinación de letras, números y símbolos. Además, es muy importante no reutilizar la misma contraseña para varias cuentas o en distintos sitios webs, así como cambiarlas regularmente

- **Evitar abrir correos electrónicos sospechosos:** Nunca se debe abrir un correo electrónico de un remitente desconocido o sospechoso, ya que podría dirigirnos a un sitio web malicioso (phishing) o contener algún archivo malware
- **Usar una conexión segura:** Es importante usar una conexión a internet fiable, como una red privada virtual (VPN) al conectarse a una red pública WI-FI para poder navegar con seguridad y que nuestros datos no sean interceptados.
- **Descargar software solo de fuentes fiables:** Los usuarios deben descargar software solo de lugares confiables tales como la tienda de aplicaciones del sistema operativo o sitios webs oficiales del proveedor de software.
- **Utilizar la autenticación de doble factor:** Elemento indispensable a activar en nuestras cuentas tanto a nivel empresarial como privado, dificultando el acceso irregular a nuestros perfiles.

### 4. ¿QUÉ HACER SI HE SIDO VÍCTIMA DE UN ATAQUE INFORMÁTICO O SOSPECHO DE HABERLO SIDO?

En España, “Incibe” (Instituto Nacional de Ciberseguridad) tiene a disposición de todos los ciudadanos un servicio de atención al público totalmente gratuito. Los ciudadanos pueden acudir a este servicio para asesorarse con el fin de emprender las medidas necesarias. En el año 2022 se atendieron más de 67000 consultas de ciudadanía y empresas, produciéndose 1295 consultas a la semana.

Las estadísticas de Incibe 2022 [8] en menores de edad y su entorno arrojan que el 32,4% de consultas fueron entorno a la privacidad y reputación en redes sociales en internet, seguido de fraudes online con un 14% y de cibercoso escolar con un 10,1%.

En términos de empresas, las consultas más populares fueron por ataques phishing, smishing o por extorsión, ocupando el 20,8%. Si nos fijamos en los datos relacionados con la ciudadanía general observamos que la mayoría de las consultas provienen de suplantación de identidad, ataques phishing o smishing.



Fig. 3. Información INCIBE.

## 5. CONCLUSIONES

La ciberseguridad es un tema importante para todos los niveles de usuarios. Al seguir los consejos mencionados anteriormente, los usuarios pueden mejorar su seguridad en línea y prevenir ser víctimas de ciberataques. Además, es importante estar informado con los últimos riesgos y amenazas cibernéticas para poder protegerse de forma adecuada.

## REFERENCIAS

- [1] Cisco. ¿Cuáles son los ciberataques más comunes? [https://www.cisco.com/c/es\\_mx/products/security/common-cyberattacks.html](https://www.cisco.com/c/es_mx/products/security/common-cyberattacks.html)
- [2] APWG, "Phishing Activity Trends Reports" <https://apwg.org/trendsreports/>
- [3] Welivesecurity. "Que es un ataque de password spraying: pocas contraseñas para muchos usuarios" <https://www.welivesecurity.com/la-es/2021/01/19/que-es-ataque-password-spraying/>
- [4] Forbes. "Zoom Gets Stuffed: Here's How Hackers Got Hold Of 500,000 Passwords" <https://www.forbes.com/sites/daveywinder/2020/04/28/zoom-gets-stuffed-heres-how-hackers-got-hold-of-500000-passwords/?sh=3bc7cbd75cdc>
- [5] Kaspersky, ¿Que es el ransomware WannaCry? <https://www.kaspersky.es/resource-center/threats/ransomware-wannacry>
- [6] OSI (Oficina de Seguridad del Internauta). ¿Qué son los ataques DoS y DDoS? <https://www.osi.es/es/actualidad/blog/2018/08/21/que-son-los-ataques-dos-y-ddos>
- [7] SoftwareLab ¿Que es una inyección SQL? Los 5 ejemplos reales de ataques <https://softwarelab.org/es/que-es-inyeccion-sql/>
- [8] Estadística de consultas INCIBE 2022. [https://www.incibe.es/sites/default/files/paginas/linea-de-ayuda/balance\\_017\\_2022.pdf](https://www.incibe.es/sites/default/files/paginas/linea-de-ayuda/balance_017_2022.pdf)



**Alejandro Miguel Gómez** Estudiante de segundo curso del Grado en Ingeniería Informática en Sistemas de Información en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

# Evaluación e importancia de la calidad del agua como uso cotidiano. Análisis de la dureza del agua: determinación de Calcio y Magnesio.

N. Aranda-Merino, M. Ramos-Payán, J.J. Plata-Ramos, A. Lendínez de la Cruz, C. González de la Calle, M. González-Márquez, A. Montero-Rojas, P. Ruíz-Montes, J. Santiago-García, S. Toribio-Velasco

**Resumen**—A lo largo de la historia, el agua ha sido y sigue siendo, un elemento fundamental tanto para el desarrollo de los procesos biológicos que hacen posible la vida en el planeta, así como para el progreso, el avance, el crecimiento y el desarrollo social, económico e industrial de la civilización humana. Sin embargo, el uso cada vez más variado y masivo del agua ha desencadenado la necesidad no sólo de optimizar su consumo, sino también de asegurar su calidad a fin de poder garantizar tanto la protección de este recurso natural como la salud de la población. La finalidad de este Proyecto es evaluar la calidad de una serie de muestras de agua recogidas en diferentes puntos y zonas de la geografía andaluza y que pueden haber experimentado o no algún tipo de tratamiento físico, químico y/o biológico.

**Palabras Claves** — Agua, Calidad del agua, Dureza, Conductividad, pH.

## 1. INTRODUCCIÓN

El agua es un elemento de la naturaleza, integrante de los ecosistemas naturales y fundamental para el sostenimiento y la reproducción de la vida en el planeta, ya que constituye un factor indispensable para el desarrollo de los procesos biológicos que la hacen posible. En el ámbito social, el agua juega un papel protagonista en la generación y mantenimiento del crecimiento económico y la prosperidad a través de actividades como la agricultura, la pesca comercial, la producción de energía, la industria, el transporte y el turismo. A todo ello hay que sumar que nuestro propio bienestar precisa de un agua potable y limpia para la higiene y el saneamiento [1]. De este modo, el agua puede presentar riesgo de contaminación por actividades agrícolas, industriales y domésticas comprometiendo así su calidad. Como resultado, la evaluación de la calidad del agua está considerada como un tema de gran interés debido tanto a la expansión y desarrollo de los entornos urbanos, como al crecimiento continuo de la población mundial [2]. Según el artículo 4 de la Carta Europea del Agua, redactada en Estrasburgo en 1968, “la calidad del agua debe mantenerse en condiciones suficientes para cualquier uso; sobre todo, debe satisfacer las exigencias de la salud pública”. De este modo, la calidad del agua establece un conjunto de condiciones, entendidas como niveles aceptables, que deben cumplirse para asegurar tanto la protección del recurso hídrico como la salud de los habitantes de un territorio dado [3].

## 2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los principales objetivos de este Proyecto son:

- Evaluar la calidad de muestras de agua embotellada, así como de muestras recogidas en diferentes zonas de Andalucía y que se pueden haber sido sometidas o no a algún tipo de tratamiento previo. Para ello, se analizarán

tres parámetros fundamentales a la hora establecer la calidad del agua como son: dureza, conductividad y pH.

- Aplicar los métodos oficiales establecidos en la legislación vigente para llevar a cabo los distintos análisis. Así, la dureza se determinará a partir de los niveles de calcio y magnesio presente en las muestras de agua mediante volumetría de formación de complejos con AEDT. Por su parte, la conductividad y el pH se determinarán a partir de métodos electroanalíticos de medida.

- Comprobar si los valores de dureza obtenidos se corresponden con el tipo de agua analizada y establecer una relación entre dureza, conductividad y pH.

- Comprobar la eficacia de los filtros de agua de uso doméstico para minimizar el contenido de calcio y magnesio y, por lo tanto, reducir el nivel de dureza del agua.

## 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 3.1. Parámetros de Calidad del Agua

Los parámetros de calidad del agua normalmente se establecen en base a criterios físicos, químicos y biológicos en función de los usos a los que se pretenda destinar dicho recurso (consumo humano, riego, industria, ganadería, actividades recreativas, vida acuática, etc.). Así, los parámetros o índices que emplean para medir o estimar la calidad del agua pueden ser de tres tipos: físicos, químicos y biológicos [2], [3]. Los *parámetros físicos* están relacionados, principalmente, con aquellas propiedades que son perceptibles a través de los sentidos (vista, olfato y gusto) y que tienen incidencia directa sobre las condiciones estéticas y de aceptabilidad del agua. Los *parámetros químicos*, por su parte, son aquellos que se ponen de manifiesto a través de una reacción química. Son los más importantes para definir la calidad del agua. Finalmente, los *parámetros biológicos* hacen referencia, fundamentalmente, a la presencia en el agua de microorganismos patógenos (bacterias, virus, protozoos) y otros organismos que

transmiten enfermedades como el cólera, el tífus, etc. [3], [4], [5]. En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen y clasifican los principales parámetros de calidad del agua según su tipología [2].

TABLA 1. PRINCIPALES PARÁMETROS DE CALIDAD DEL AGUA

Parámetros Físicos	Parámetros Biológicos
Color	Algas
Sabor y Olor	Bacterias
Sólidos	Protozoos
Temperatura	Virus
Turbidez	
Parámetros Químicos	
Acidez	Hierro
Alcalinidad	Manganeso
Conductividad	Nitratos & nitritos
Cloro libre	Nitrógeno
Cloruros	Oxígeno disuelto
Cobre	pH
Demanda biológica de oxígeno (DBO)	Radiactividad
Demanda química de oxígeno (DQO)	Sulfatos
Dureza	Sustancias tóxicas inorgánicas (metales pesados)
Fluoruros	Sustancias tóxicas orgánicas (PAHs, plaguicidas, compuestos orgánicos volátiles, etc.)

El cálculo o establecimiento de límites para cada uno de ellos permite llegar a diferentes clasificaciones de calidad de agua de acuerdo con el uso específico al que se la quiera destinar. Los parámetros seleccionados para llevar a cabo el estudio que se plantea en este Proyecto, fueron: dureza, conductividad eléctrica y pH.

### 3.1.1. Dureza

El término dureza se utiliza para expresar las propiedades de las aguas altamente mineralizadas. De este modo, la dureza del agua mide la concentración de los minerales que contiene en disolución. De forma general, la dureza del agua se establece a partir de la concentración total de iones alcalinotérreos presentes en la misma. Como la concentración de iones calcio y magnesio es, normalmente, mucho mayor que la de otros iones alcalinotérreos, se considera que la dureza total es la suma de las concentraciones de iones calcio y magnesio presentes en el agua [6]. Así, un agua natural que contenga en disolución grandes cantidades de compuestos de calcio y magnesio se denomina “agua dura” mientras que “el agua blanda” es aquella que los contiene en menor cantidad [7].

Una de las formas más comunes de expresar la dureza del agua es en función de la concentración de carbonato cálcico (mg CaCO<sub>3</sub>/l). En la Tabla 2 se indica la clasificación del agua en función de su dureza según la escala de Merk, así como la calidad que se le atribuye a cada nivel de dureza [8], [9]. La Organización Mundial de Salud (OMS) ha adoptado como concentración máxima deseable 100 mg/l de CaCO<sub>3</sub> y como concentración máxima admisible 500 mg/l. Sin embargo, no propone ningún valor de referencia para la dureza basado en efectos sobre la salud ya que considera que los datos actuales no son

TABLA 2. ESCALA DE MERK PARA LA DUREZA DEL AGUA<sup>a</sup> Y TIPOS DE CALIDAD SEGÚN SU DUREZA<sup>b</sup>

Dureza total según la concentración de CaCO <sub>3</sub> (mg/l)	Clasificación del agua <sup>a</sup>	Dureza total según la concentración de CaCO <sub>3</sub> (mg/l)	Calidad del agua <sup>b</sup>
0 a 79	Muy blanda	-	-
80 a 149	Blanda	Hasta 150	Suma calidad
150 a 329	Semi dura	Hasta 300	Media
330 a 549	Dura	Hasta 500	Aceptable
> 550	Muy dura	Más de 600	Muy mala

suficientes para emitir una recomendación general sobre el nivel de dureza adecuado para el agua de consumo humano. No obstante, admite que el grado de dureza del agua puede afectar a su aceptabilidad por parte del consumidor en lo que se refiere al sabor [6], [10]. En este caso, lo ideal es que el agua tenga una mineralización equilibrada que le confieran unas propiedades organolépticas adecuadas. [6], [8]. Por su parte, el uso de las aguas duras tanto a nivel doméstico como industrial a menudo plantea cientos inconvenientes relacionados, fundamentalmente, con el rendimiento, mantenimiento y vida útil de electrodomésticos, equipos e instalaciones, las labores de limpieza, el cocinado o las propiedades organolépticas [6]. Así pues, la determinación de la dureza del agua constituye un parámetro de calidad de las aguas de interés doméstico o industrial ya que no se considera que tenga efectos perjudiciales para la salud.

### 3.1.2. Conductividad

La conductividad eléctrica (CE) se define como la medida de la capacidad de un material o sustancia para dejar pasar la corriente eléctrica a través de él. Se expresa en siemens por metro (S/m o Ω<sup>-1</sup>·m<sup>-1</sup>) [10]. En el caso del agua, la conductividad eléctrica determina la capacidad de ésta para transportar o conducir una corriente eléctrica a través de los iones disueltos en ella. Dicha corriente eléctrica, es transportada por los iones en disolución por lo que el valor de la conductividad dependerá, principalmente, de la concentración total de iones, la movilidad iónica y la valencia, así como de la temperatura de medición [10], [11]. En el ámbito de estudio de la calidad del agua, este parámetro es importante dado proporciona una evaluación de la concentración total de iones disueltos en el agua, información que se emplea habitualmente como un indicador del grado de mineralización (concentración iónica total) de la misma. Así pues, la medición de su capacidad para conducir la corriente eléctrica puede emplearse como parámetro predictivo de su dureza: cuanto mayor es la dureza del agua, mayor es su conductividad dado que contiene más sales disueltas, y viceversa.

### 3.1.3. pH

Se define como la medida del grado de acidez o alcalinidad de una sustancia o disolución acuosa. Más concretamente, el pH mide o indica la cantidad de iones de hidrógeno (protones) presentes en el medio. Matemáticamente, se define como el logaritmo negativo de la concentración de protones y se expresa según la ecuación:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+] \quad (1)$$

Se trata de un número adimensional que indica la fuerza ácida o básica del medio en cuestión. En el ámbito de estudio de la calidad del agua el pH es uno de los parámetros más importantes para la regulación de los sistemas químicos y biológicos de las aguas naturales, así como para establecer el uso o usos a los que puede destinarse. [12], [13].

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Selección de las muestras de agua a analizar

Se seleccionaron cuatro tipos de muestras de agua:

- Agua de grifo
- Agua de manantial
- Agua de pozo
- Agua mineral embotellada

En la Tabla 3 se indica el origen de cada tipo de agua, así como las coordenadas geográficas de los puntos de muestreo. De agua embotellada, sólo se seleccionó una muestra con objeto de comprobar si los resultados experimentales corresponden con lo declarado en el etiquetado.

TABLA 3. MUESTRAS DE AGUA SELECCIONADAS

Municipio	Provincia	Tipo de Agua	Coordenadas geográficas	
			Latitud	Longitud
Valencina	Sevilla	Grifo	37.416753	-6.074731
Dos Hermanas	Sevilla	Grifo	37.289124	-5.924784
Tomares	Sevilla	Grifo	37.377771	-6.044995
Puerto Real	Cádiz	Grifo	36.531819	-6.183047
Córdoba	Córdoba	Grifo	37.88817	-4.77938
Sierra de Huelva	Huelva	Manantial	37.91457	-6.70659
Dos Hermanas	Sevilla	Pozo	37.289124	-5.924784

### 4.2. Determinación de la dureza del agua

La dureza del agua se determina generalmente mediante una volumetría de formación de complejos (complexometría) en la que se emplea ácido etilendiaminotetraacético (AEDT,  $H_4Y$ ) como agente valorante (Figura 1). El punto final de la valoración se pone de manifiesto mediante el empleo de un indicador metalocrómico; generalmente un colorante orgánico que forma quelatos coloreados con los iones metálicos a valorar.

Los iones  $Ca(II)$  y  $Mg(II)$  forman complejos de estequiometría 1:1 con el AEDT. Las reacciones que tienen lugar durante la valoración son:



Para conocer el punto final de la valoración, se utilizaron dos indicadores: Negro de Eriocromo T (NET) que vira o cambia de color en función de la concentración de magnesio, y Murexida, conocida también como purpurato de amonio que cambia de color en función del calcio.

#### 4.1.1. Determinación de la dureza cálcica

Para la determinación de la dureza cálcica, se siguió el procedimiento descrito en la *Orden de 1 de julio de 1987 por la que se aprueban los métodos oficiales de análisis físico-químicos para aguas potables de consumo público* [14].

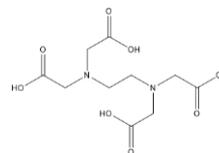


Figura 1. Estructura del AEDT

La valoración se realizó a pH 12, ya que a este pH el posible magnesio que pueda haber presente no interfiere dado que precipita como hidróxido. En el punto final de la valoración, cuando todo el calcio presente ha reaccionado con el AEDT, queda el indicador libre que en disolución alcalina de pH 12-13 tiene un color violáceo (Figura 3a).

#### 4.1.2. Determinación de la dureza total y magnésica

Al igual que la dureza cálcica, la dureza total y magnésica se determinó según el procedimiento descrito en la *Orden de 1 de julio de 1987*. En primer lugar, se ha de hallar la dureza total (calcio más magnesio) y, posteriormente, por sustracción de la dureza cálcica, es posible conocer el valor de la dureza magnésica. Para determinar experimentalmente la dureza total, se trabajó a pH 10, medio en el que coexisten en disolución los iones  $Ca(II)$  y  $Mg(II)$ . Por lo tanto, para mantener constante el pH es necesario el empleo de una disolución reguladora que en este caso fue  $NH_3/NH_4Cl$ . Cuando todo el calcio y el magnesio presentes se encuentran formando complejo con el AEDT, la disolución cambia del color rojo vino inicial al color azul propio del indicador libre, permitiendo así visualizar el punto final de la valoración (Figura 3b).



Figura 3. a. Coloración del NET en el punto final de la valoración  
b. Coloración de la murexida en el punto final de la valoración

### 4.3. Determinación del pH del agua

Siguiendo lo dispuesto en la *Orden de 1 de julio de 1987*, para medir el pH de forma exacta se emplea un dispositivo denominado pH-metro, formado por una celda electroquímica que mide diferencias de potencial.

En primer lugar, se ha de calibrar el dispositivo y, a continuación, se pasa a medir el pH de las muestras. Para ello:

- a. Se coloca la muestra en un vaso de precipitados.
- b. Se introduce el electrodo en la muestra de agua y se deja que el pH-metro realice la medida hasta la estabilización del valor que aparece en la pantalla.
- c. Se retira la muestra de agua y se enjuaga el electrodo con agua de calidad para análisis antes de la siguiente medida.

### 4.4. Determinación de la conductividad del agua

De forma análoga a la medida de pH, la determinación de la conductividad eléctrica se lleva a cabo mediante métodos electroanalíticos. En este caso se emplea un dispositivo denominado conductímetro, que mide la conductividad eléctrica de los iones en una disolución.

Según las directrices de la *Orden de 1 de julio de 1987*, una vez calibrado el dispositivo los pasos a seguir para medir la conductividad son:

- Colocar la muestra en un vaso de precipitados.
- Introducir la celda de conductividad en la muestra de agua y dejar que el conductímetro realice la medida hasta la estabilización del valor que aparece en la pantalla.
- Retirar el agua y enjuagar la celda con agua de calidad para análisis antes de la siguiente medida.

#### 4.5. Tratamiento de las muestras de agua de grifo con sistemas de filtración de uso doméstico

Mediante el empleo de filtros de uso doméstico, evaluó si el uso de estos sistemas produce cambios significativos en los parámetros fisicoquímicos del agua evaluados en este estudio. Para ello se seleccionaron dos de las muestras de agua de grifo y se filtraron una a través de un filtro de intercambio iónico (intercambia iones de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por iones de  $\text{Na}^+$ ) y otra a través de un filtro de carbón activo. Posteriormente, se compararon los resultados de dureza, pH y conductividad antes y después del filtrado.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1. Análisis de la dureza

En la Tabla 4, se resumen los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros evaluados en las distintas muestras de agua y, en base a los resultados de dureza total obtenidos, las distintas muestras de agua se clasifican según se recoge en la Tabla 5.

Como puede verse, en el extremo inferior se sitúa el agua mineral como el agua más blanda de todas las analizadas, mientras que en el extremo superior se sitúa el agua de pozo como la más dura. Este resultado se corresponde con lo que cabría esperar dado que una de las principales características de las aguas minerales es su elevado nivel de pureza y, por lo tanto, su baja mineralización. En cambio, es habitual que las aguas de pozo que no han recibido tratamiento alguno tengan una dureza elevada pues debido a su contacto continuo con el subsuelo erosionan el terreno y disuelven los minerales contenidos en el mismo, pasando éstos a formar parte de su composición. Por su parte, considerando que las aguas de manantial son superficiales y que las de grifo están sometidas a tratamientos de saneamiento que las hagan aptas para su consumo, parece lógico que sus valores de dureza estén comprendidos entre los del agua mineral y la de pozo sin tratar. Además, en el caso de las aguas de grifo se observa que, si bien los valores de dureza varían considerablemente, todas ellas tienen niveles de Calcio y Magnesio aceptables que las hacen aptas para el consumo humano. Por otra parte, al comparar entre provincias se obtiene que las de la zona de Sevilla son aguas blandas mientras que las de Cádiz y Córdoba son semiduras. Esta característica, evidencia el hecho de que la dureza del agua varía no sólo dependiendo de qué tipo de agua se trate si no también en función de su origen geográfico.

TABLA 4. RESULTADOS EXPERIMENTALES

Localización	Tipo de agua	Dureza cálcica (mg/l $\text{Ca}^{2+}$ )	Dureza magnésica (mg/l $\text{Mg}^{2+}$ )	Dureza total (mg/l $\text{CaCO}_3$ )	Conductividad (µS/cm)	pH
Valencina	Grifo	28,0 ± 0,1	12,3 ± 0,3	120,5 ± 1,4	294	7,63
Dos Hermanas	Grifo	37,2 ± 0,4	10,6 ± 0,3	136,5 ± 1,4	329	7,36
Tomares	Grifo	31,8 ± 0,2	9,11 ± 0,3	116,8 ± 1,1	289	7,95
Puerto Real	Grifo	65,5 ± 0,3	10,8 ± 0,6	208,3 ± 2,5	492	8,09
Córdoba <sup>a</sup>	Grifo	88,7 ± 1,1	20,4 ± 1,2	305,5 ± 3,7	-	-
Sierra de Huelva	Manantial	64,6 ± 1,2	26,9 ± 1,0	272,0 ± 4,2	298	7,65
Dos Hermanas	Pozo	135,3 ± 9,1	15,0 ± 0,1	400,1 ± 3,2	1169	7,84
Agua Mineral	Embotellada	6,11 ± 0,1	0,8 ± 0,1	18,5 ± 0,6	47,9	8,21

<sup>a</sup>No se aportan datos de conductividad y pH para éste agua porque las medidas proporcionadas por el conductímetro y el pH-metro no eran estables y, por lo tanto, fiables.

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS DE AGUA ANALIZADAS SEGÚN SU DUREZA

Localización muestra	Tipo de Agua	Dureza total (mg/l $\text{CaCO}_3$ )	Clasificación según dureza
Valencina	Grifo	120,5 ± 1,4	Blanda
Dos Hermanas	Grifo	136,5 ± 1,4	Blanda
Tomares	Grifo	116,8 ± 1,1	Blanda
Puerto Real	Grifo	208,3 ± 2,5	Semidura
Córdoba	Grifo	305,5 ± 3,7	Semidura
Sierra de Huelva	Manantial	272,0 ± 4,2	Semidura
Dos Hermanas	Pozo	400,1 ± 3,2	Dura
Agua Mineral	Embotellada	18,5 ± 0,6	Muy blanda

### 5.2. Relación entre los valores de conductividad, pH y dureza total

Al comparar los datos de dureza y conductividad para cada tipo de agua, se observa que, en general, a mayor dureza, mayor conductividad, y viceversa. Si se disponen las muestras de agua en orden creciente de conductividad y dureza total se comprueba que, en ambos casos, la secuencia es bastante similar:

- Orden de dureza creciente:

Mineral < Tomares < Valencina < Dos Hermanas < Puerto Real < Sierra de Huelva < Córdoba < Dos Hermanas (pozo)

- Orden de conductividad creciente:

Mineral < Tomares < Valencina < Sierra de Huelva < Dos Hermanas < Puerto Real < Dos Hermanas (pozo)

En cambio, no ocurre así en el caso del pH. En general, se espera que las aguas más blandas tengan menor pH

(mayor acidez) que las más duras (mayor basicidad). No obstante, los valores de pH medidos son bastante próximos entre sí y no puede establecerse una correlación directa entre pH y conductividad. Esto último sugiere que el valor de pH del agua depende de muchos más factores y que, a diferencia de la conductividad, no está tan condicionado por el nivel de dureza.

### 5.3. Comparación de los valores de dureza, pH y conductividad tras emplear sistemas domésticos de tratamiento y purificación de agua

En este estudio, se comparan y analizan los resultados obtenidos cuando dos muestras de agua de grifo se hacen pasar a través de un filtro de carbón activo y un filtro con resina de intercambio catiónico (intercambia iones de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por iones de  $\text{Na}^+$ ). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 6:

TABLA 6. COMPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE AGUA DE GRIFO ANTES Y DESPUÉS DEL FILTRADO

Localización muestra	Tipo de Agua	Dureza total (mg/l $\text{CaCO}_3$ )	Conductividad ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	pH
<b>Antes del filtrado</b>				
Valencina	Grifo	120,5 ± 1,4	294	7.63
Dos Hermanas	Grifo	136,5 ± 1,4	329	7.36
<b>Después del filtrado</b>				
Valencina	Grifo	121,3 ± 1,8	296	7.67
Dos Hermanas	Grifo	9,3 ± 0,1	284	6.46

<sup>a</sup>Filtro de carbono incorporado en el sistema de refrigeración.

<sup>b</sup>Filtro de intercambio iónico empleando una jarra filtrante.

Como puede verse, el valor de los parámetros experimentales evaluados se mantiene prácticamente constante en la muestra de agua filtrada con el filtro de carbón activo. Este comportamiento se corresponde con el tipo de filtración a que se ha sometido el agua pues los filtros de carbón activo se emplean para retener impurezas y eliminar olores y sabores desagradables, pero no suelen alterar la composición mineral del agua. Por el contrario, cuando se utiliza un filtro de intercambio iónico, los resultados son completamente diferentes pues se observa una disminución de la dureza total, así como del valor de pH. Estos datos indican que, efectivamente, se ha producido el ablandamiento del agua. Por su parte, el valor de la conductividad apenas disminuye. Este hecho se explica teniendo en cuenta que, para mantener la neutralidad del agua, la resina intercambia cationes de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por iones de  $\text{Na}^+$ , los cuales también contribuyen a la conductividad del medio, lo cual hace que no se produzca un cambio muy acusado en el valor de este parámetro.

## 6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se extraen del trabajo experimental llevado a cabo en este Proyecto son:

- El análisis del contenido de Calcio y Magnesio en agua confirma que cuanto mayor es la pureza del agua menor es su nivel de dureza, y viceversa.
- Los resultados obtenidos del análisis de las aguas de grifo de distintas provincias demuestran que la calidad

del agua está influenciada no sólo por su tipología sino también por su procedencia geográfica.

- El bajo nivel de dureza y la escasa conductividad del agua embotellada reflejan la baja mineralización de las aguas naturales.
- Al comparar los valores de dureza y conductividad se observa que ambos parámetros tienen una relación directamente proporcional. Se cumple entonces que la concentración de iones Calcio y Magnesio influye notablemente en el valor de conductividad del agua.
- Al comparar los valores de dureza y pH, no es posible establecer una correlación entre ambos parámetros de calidad. A diferencia de lo que ocurría con la conductividad, la dureza de un agua no es determinante de su valor de pH. Se demuestra así que, aunque la tendencia general es que las aguas blandas tengan cierto carácter ácido y las duras cierto carácter básico, existen otros muchos factores que influyen en el pH del agua.
- El uso de sistemas domésticos para el filtrado y tratamiento del agua indica que cuando el filtro es de adsorción (carbón activo) apenas se producen cambios en los valores de dureza, conductividad y pH dado que el objetivo principal de estos filtros es eliminar olores y sabores desagradables. Por el contrario, cuando el filtro es de intercambio iónico, los niveles de dureza y pH disminuyen considerablemente, demostrando así la eficacia de éstos para producir el ablandamiento del agua.

## AGRADECIMIENTOS

A los profesores e investigadores Dra. Dña. María Dolores Ramos Payán y Dra. Dña. Noemí Aranda Merino del Dpto. de Química Analítica y Dr. D. José Javier Plata Ramos del Dpto. de Química Física y a la profesora tutora del proyecto Dña. Ángela Lendínez de la Cruz (I.E.S Virgen del Valme, Dos Hermanas, Sevilla) por su disponibilidad y las orientaciones facilitadas para el desarrollo del Proyecto.

A la organización del Proyecto Jóvenes con Investigadores por promover esta actividad docente y dar la oportunidad de acercarse al mundo de la investigación a jóvenes estudiantes.

A la Universidad de Sevilla, a la Facultad de Química y a su Ilma. Sra. Decana Dña. María Pilar Tejero Mateo, así como al Departamento de Química Analítica y a su Director D. Fernando de Pablos Pons por facilitarnos las instalaciones y el material necesario para realizar el Proyecto.

## REFERENCIAS

- [1] <https://www.usmp.edu.pe/publicaciones/boletin/fia/info86/articulos/importanciaAgua.html>
- [2] Water Quality: Science, Assessments and Policy. 1st Ed. London. United Kingdom. 2020.
- [3] <http://www.recursoshidricos.gov.ar/web/index.php/nuestra-funcion/2017-03-23-14-12-06/calidad-de-agua>
- [4] <https://tecnosolucionescr.net/blog/215>
- [5] Samboni Ruiz, N.E., Carvajal Escobar, Y., Escobar, J.C. Revisión de parámetros fisicoquímicos como indicadores de calidad y contaminación del agua. Ing. Inv. (3) (2007) 172-181.

- [6] <https://www.iagua.es/blogs/tecdepur/agua-dura-%C2%BFque-es-y-como-me-afecta>
- [7] <https://www.facs.com/la-dureza-del-agua/>
- [8] <https://www.aiguesmataro.com/es/dureza-del-agua>
- [9] [https://www.ambientum.com/enciclopedia\\_medioambiental/aguas/dureza\\_de\\_aguas.asp](https://www.ambientum.com/enciclopedia_medioambiental/aguas/dureza_de_aguas.asp)
- [10] Solís Castro, Y., Zúñiga Zúñiga, L.A. Mora Alvarado, D. La conductividad como parámetro predictivo de la dureza del agua en pozos y nacientes de Costa Rica. *Tecnología en Marcha*. (1) (2017) 35-46.
- [11] APHA. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. 21st ed. Washington, DC: American Public Health Association. 2005.
- [12] Guías para la calidad del agua de consumo humano. 4ª Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2011.
- [13] Estudio de la calidad de Agua Potable en las capitales de provincias españolas y comparativa con la calidad de las principales aguas embotelladas. Zaragoza. España. ECODES-Fundación Ecología y Desarrollo. 2019. [https://ecodes.org/images/que-ace-mos/pdf\\_MITECO\\_2019/Estudio\\_calidad\\_agua\\_potable.pdf](https://ecodes.org/images/que-ace-mos/pdf_MITECO_2019/Estudio_calidad_agua_potable.pdf)
- [14] Orden de 1 de julio de 1987 por la que se aprueban los métodos oficiales de análisis físico-químicos para aguas potables de consumo público.



**María Ramos Payán** recibió el título de Licenciado en Química por la Universidad de Sevilla en 2008 y de Doctor en Química por la Universidad de Sevilla en 2011. Desde 2019 es Profesora Titular en el Departamento de Química Analítica de la Universidad de Sevilla.



**José Javier Plata Ramos** recibió el título de Licenciado en Química por la Universidad de Sevilla en 2008 y de Doctor en Química por la Universidad de Sevilla en 2011. Desde 2020 es Profesor Contratado Doctor en el Departamento de Química Física de la Universidad de Sevilla.



**Noemí Aranda Merino** recibió el título de Licenciado en Química por la Universidad de Sevilla en 2013 y de Doctor en Química por la Universidad de Sevilla en 2019. Durante 2021 trabajó como Profesora sustituta Interina en las Universidades de Huelva y Sevilla y desde 2022 es contratado postdoctoral de investigación por la Universidad de Sevilla.

Actualmente desarrolla su actividad investigadora en el *Institute of Analytical Chemistry of the Czech Academy of Sciences (IAC)* en Brno, República Checa.



**Angela Lendínez de la Cruz** recibió el título de Licenciado en Ciencias Biológicas en 1986. Actualmente, es profesora de Biología y Geología en el IES Virgen de Valme de Dos Hermanas (Sevilla). A lo largo de su carrera ha participado en varios proyectos de innovación y de investigación educativa y desde 2015 colabora con el Proyecto "Jóvenes con Investi-

gadores".

**Cludia González de la Calle** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumna de 4º de la E.S.O. del I.E.S. Virgen del Valme (Dos Hermanas, Sevilla). Actualmente estudia 1º de Bachillerato en el mismo centro educativo.



**Marina González Márquez** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumna de 1º de Bachillerato del I.E.S. Ítaca (Tomares, Sevilla). Actualmente estudia 2º de Bachillerato en el mismo centro educativo.



**Antonio Montero Rojas** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumno de 1º de Bachillerato del I.E.S. Ítaca (Tomares, Sevilla). Actualmente estudia 2º de Bachillerato en el mismo centro educativo



**Pablo Ruíz Montes** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumno de 1º de Bachillerato del I.E.S. Galileo Galilei (Dos Hermanas, Sevilla). Actualmente estudia 2º de Bachillerato en el mismo centro educativo



**Jorge Santiago García** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumno de 4º de la E.S.O. del I.E.S. Ítaca (Tomares, Sevilla). Actualmente estudia 1º de Bachillerato en el mismo centro educativo

**Sergio Toribio Velasco** participó en la iniciativa Jóvenes con Investigadores de la Universidad de Sevilla durante el curso 2021-2022 como alumno de 4º de la E.S.O. del I.E.S. Juan de Mairena (Mairena del Aljarafe, Sevilla). Actualmente estudia 1º de Bachillerato en el mismo centro educativo

# Inmunoterapia basada en nanotecnología, nueva arma contra el cáncer

Olga Garzo Sánchez

**Resumen**—La superación de las limitaciones de la inmunoterapia sigue siendo un reto dentro de la terapia antitumoral. El auge de la nanotecnología en el tratamiento del cáncer hace buscar otras estrategias que combinen ambas aproximaciones terapéuticas. En esta revisión, se resumen algunas estrategias novedosas que combinan con éxito la nanotecnología y la inmunoterapia contra el cáncer. Además, también se expone cómo usar las nanopartículas en terapias combinadas para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento, reducir la toxicidad no deseada y superar la condición inmunosupresora del microambiente tumoral.

**Palabras Claves**— Cáncer, Hipertermia, Inmunoterapia, Muerte celular inmunogénica, Nanopartículas, Terapia fotodinámica.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud mundial que causa una multiplicación descontrolada de células anormales, que pueden invadir o migrar a otras partes del cuerpo, en un proceso conocido como metástasis. A pesar de la variedad de tratamientos disponibles para esta enfermedad, la quimioterapia tradicional sigue siendo la mejor opción para tratar ciertos tipos de cáncer.

En la actualidad, existen otras alternativas terapéuticas contra el cáncer que incluyen a fármacos con capacidad de modular la respuesta inmunitaria para el control del tumor, conocidas como inmunoterapia. No obstante, a pesar de sus excelentes resultados terapéuticos, la inmunoterapia contra el cáncer presenta importantes limitaciones. Entre ellas se incluye la falta de efectividad contra algunos tipos de cáncer, la ausencia de respuesta por parte de ciertos pacientes, la aparición de resistencia a la terapia, la naturaleza infranqueable e inmunosupresora del microambiente tumoral (TME) y el riesgo de toxicidad. Por ello, existe la necesidad de desarrollar nuevos enfoques de la inmunoterapia oncológica que permitan superar algunas de estas limitaciones [1]. En este sentido, aparece el uso de la nanotecnología como posible solución a los inconvenientes de la inmunoterapia convencional. Su potencial para administrar y ajustar agentes inmunoterapéuticos contra el cáncer ha mejorado drásticamente la eficacia y seguridad del tratamiento, minimizando los efectos adversos indeseables. Es decir, las nanopartículas (NPs) pueden aumentar la inmunidad antitumoral mediante una mayor regulación espaciotemporal de la actividad de la medicación [1, 2].

## 2. MUERTE CELULAR INMUNOGENICA

En el desarrollo de la inmunidad contra el cáncer, la muerte celular inmunogénica (ICD) desempeña un papel fundamental. La exposición de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) por parte de las células tumorales

provoca que se desencadene una respuesta inmunitaria específica contra un amplio espectro de tumores sólidos. La exposición de los distintos DAMPs está directamente relacionada con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y con estrés del retículo endoplasmático (RE). Entre los DAMPs, destacan la calreticulina expuesta en la superficie celular, la liberación de ATP, la proteína HMGB-1 o las proteínas de choque térmico (HSP). Esto permite obtener una inmunidad antitumoral protectora de larga duración [3, 4].

Aprovechando los efectos de ICD, se puede aumentar la infiltración de células efectoras inmunitarias para convertir un TME inmunosupresor en un TME inmunogénico y, de esta manera, aumentar las tasas de respuesta de los pacientes al tratamiento administrado [3]. Esto se puede llevar a cabo mediante nanotecnología, la cual ofrece la oportunidad de administrar de manera eficiente una dosis óptima de inductores de ICD a células específicas, lo que mejora su potencia en comparación con el enfoque convencional [5] (Figura 1).

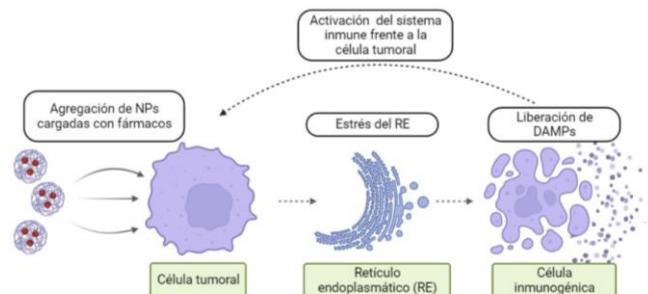


Fig. 1. Muerte celular inmunogénica inducida por NPs con fármacos. Fuente: Elaboración propia.

## 3. DISEÑO DE NPS EN INMUNOTERAPIA

Los nanoportadores poliméricos (como micelas, nanogel, dendrímeros y nanocápsulas), NPs inorgánicas (como NPs de oro y NPs de sílice) y NPs basadas en lípidos (co-

mo liposomas y micelas de fosfolípidos) se encuentran entre los tipos de NPs más comunes utilizados en inmunoterapia contra el cáncer. Teniendo en cuenta la importancia de cada parámetro en el diseño de las NPs para su transporte y destino, es necesario definir sus características fisicoquímicas [6, 7].

- **Tamaño adecuado:** las NPs con tamaños comprendidos entre 20 a 200 nm se consideran altamente prometedoras debido a su capacidad de evitar la retención en órganos no deseados y de extravasarse a través de las fenestraciones vasculares presentes en los tumores.
- **Forma adecuada:** es fundamental tener en cuenta la forma de la NP porque la variedad de formas activará diferentes vías de señalización intracelular, además de condicionar su perfil farmacocinético.
- **Carga superficial:** adaptar la carga de la superficie de la NP es de gran interés, ya que la introducción de cargas positivas prolonga la vida útil de la circulación y permite la internalización celular.
- **Ligando de direccionamiento:** el direccionamiento activo celular aumenta la retención de las NPs en los sitios diana. Se ha demostrado con nanovehículos conjugados con anticuerpos, folato, transferrina y manosa.
- **Elasticidad:** característica crucial para la acumulación en tumores, ya que se ha comprobado que las NPs con alta elasticidad son preferentemente internalizadas por las células neoplásicas.

## 4. APLICACIÓN DE NPS PARA MEJORAR LA INMUNOTERAPIA

### 4.1. Mejora de la terapia celular adoptiva

La transferencia adoptiva de células se está volviendo cada vez más relevante en la lucha contra el cáncer. Una estrategia prometedora implica la modificación de células T mediante la conjugación de NPs cargadas con agentes inmunoterapéuticos a sus superficies. Esto permite la liberación de cargas útiles de forma autocrina, para aumentar la función de las propias células T, o de forma paracrina, para modificar el TME.

Por otra parte, se ha descubierto que la aplicación de un campo magnético a células presentadoras de antígeno (CPA) artificiales, construidas utilizando NPs de hierro-dextrano funcionalizadas con proteínas activadoras de células T, promueve la agregación de estas células. Este proceso facilita la agrupación de los receptores de células T (TCR) asociados, lo que a su vez desencadena la activación de un mayor número de células T. Además, debido a que estas NPs inducen la activación específica de antígeno, se pueden utilizar para enriquecer las células T específicas de tumores raros [8].

### 4.2. Mejora de la respuesta inmunitaria endógena

Las tecnologías que permiten manipular temporalmente la función de las células T endógenas in situ se consideran más seguras y atractivas. Dado que las células inmunitarias se encuentran en abundancia en la sangre, dirigir NPs

a receptores expresados en la superficie de ciertas células inmunitarias, en lugar de dirigirlas directamente al tumor, resulta en un enfoque más eficiente para atacar las células cancerosas. Se ha comprobado que la funcionalización de NPs con anti-PD1 en su superficie permite inhibir el receptor PD1 de las células T, lo que a su vez habilita a estas células para destruir las células tumorales.

Un enfoque complementario sería la administración de NPs para eliminar las células inmunitarias reguladoras, como son los macrófagos asociados a tumores. Esto resulta interesante debido a que estas células tienen la capacidad de cambiar de un fenotipo M2 protumoral a un fenotipo M1 antitumoral. Además, los macrófagos internalizan fácilmente las NPs debido a su naturaleza fagocítica [8].

### 4.3. Mejora de vacunas específicas de neoantígeno

La capacidad de la nanotecnología para cargar múltiples componentes en una misma formulación es de especial importancia en el caso de las vacunas. La coencapsulación del antígeno y del adyuvante en nanovacunas garantiza que ambos componentes se administren simultáneamente a las mismas CPA. Esto mejora el enfoque tradicional, en el cual las CPA que captan el antígeno sin adyuvante pueden volverse tolerogénicas, oponiéndose a los beneficios del efecto deseado. No obstante, el biomaterial empleado como portador puede servir por sí mismo como adyuvante, eludiendo la necesidad de incorporarlo por separado, lo que simplifica la producción de las vacunas.

La eficacia y seguridad de la vacunación sistémica se puede mejorar promoviendo la focalización en los ganglios linfáticos. Esto puede lograrse mediante la adición de colas lipofílicas que se unen a la albúmina, al mismo tiempo que se unen al antígeno y al adyuvante. Esto permite la entrega de la vacuna al sistema linfático mediante la albúmina circulante.

Además, las nanovacunas mejoran ampliamente la eficacia de las vacunas de ARNm debido a que los transportadores aportan estabilidad, así como protección frente a la hidrólisis mediada por nucleasas [8].

## 5. APLICACIÓN DE NPS EN INMUNOTERAPIA COMBINADA

Se ha observado que la combinación de inmunoterapia basada en nanotecnología con otras modalidades terapéuticas podría representar un enfoque prometedor en el futuro tratamiento contra el cáncer [9].

### 5.1. Hipertermia

El calentamiento del tejido puede activar una respuesta inmunitaria antitumoral al inducir estrés celular, cuya eficacia depende de la dosis térmica aplicada. Sin embargo, hay que considerar que esta estrategia puede obstaculizar la infiltración de células inmunitarias al impedir el flujo sanguíneo intratumoral, y también existe el riesgo de afectar tejidos sanos. El uso de NPs ofrece la posibilidad de controlar la dosis térmica y localizar el tratamiento, lo que podría aumentar la eficacia con mínimos efectos secundarios.

La hipertermia de fluidos magnéticos implica la com-

binación de NPs magnéticas con un campo magnético alternante, que induce la hipertermia local en el tejido tumoral de manera uniforme y controlada [6].

Por otro lado, la terapia fototérmica se basa en la capacidad de ciertos nanomateriales para convertir la energía de la luz en calor con el fin de eliminar las células tumorales. Implica la irradiación con luz láser de infrarrojo cercano, que tiene una gran capacidad de penetración en el tejido [10].

## 5.2. Terapia fotodinámica

Se trata de un enfoque clínico no invasivo que implica la administración de un fotosensibilizador (PS) en el tejido tumoral, seguido de la irradiación con luz de una longitud de onda específica. En presencia de oxígeno, el PS genera gran cantidad de ROS, lo que lleva a la muerte de las células tumorales mediante la activación del sistema inmunitario. Esto potencia el efecto de la inmunoterapia [10, 11].

El uso de NPs como PS ha mejorado la eficacia del tratamiento al proporcionar una mayor estabilidad, biocompatibilidad y capacidad de direccionamiento en comparación con los PS tradicionales [10].

## 5.3. Radioterapia

Tratamiento basado en la deposición de energía cuando interactúa con el medio, dañando de esta manera a las células cancerosas mediante la fragmentación ionizante del ADN. Esto conduce a la exposición de diferentes DAMPs, que inducen la ICD. No obstante, la radioterapia no siempre favorece la activación inmunitaria y la dosis de radiación en los tejidos sanos circundantes limita a menudo su uso. El uso de radiación ionizante nanovectorizada puede mejorar la calidad y la magnitud de la respuesta inmunitaria [12].

## 5.4. Quimioterapia

A menudo la quimioterapia convencional se considera inmunosupresora y se asocia con el desarrollo de resistencia a fármacos. Sin embargo, existen ciertos agentes quimioterapéuticos, como la mitoxantrona, la doxorubicina y la ciclofosfamida, que pueden eliminar las células tumorales mediante la ICD, activando respuestas inmunitarias antitumorales más eficaces [13]. Se ha demostrado que el empleo de quimioterapia mediada por NPs potencia aún más la ICD y, como resultado, aumenta los efectos antitumorales del agente quimioterapéutico [6].

## 6. CONCLUSIONES

El avance en nanotecnología y los exitosos resultados clínicos de la inmunoterapia contra el cáncer han abierto la puerta a una poderosa sinergia entre ambas disciplinas, lo que podría impulsar significativamente el mejoramiento de los tratamientos contra el cáncer. Dado que actualmente se encuentra en sus etapas iniciales, no es posible afirmar con certeza si las NPs son la causa fundamental del funcionamiento de la inmunoterapia. Sin embargo, es innegable que las NPs presentan un gran potencial para abordar muchas de las limitaciones que enfrenta esta forma de tratamiento oncológico.

Específicamente, la nanotecnología tiene el potencial de mejorar la administración de agentes inmunoterapéuticos en tejidos específicos, reducir la toxicidad dependiente de la dosis, garantizar la estabilidad y liberación controlada, y mitigar los efectos adversos inducidos por el TME. No obstante, es importante tener en cuenta y superar los posibles riesgos asociados. Por lo tanto, se requiere una mayor investigación para obtener la aprobación y la implementación de estas terapias en la práctica clínica.

## REFERENCIAS

- [1] Bockamp, Ernesto, et al. "Nano-enhanced cancer immunotherapy: immunology encounters nanotechnology." *Cells* 9.9 (2020): 2102.
- [2] Gowd, Vemana, et al. "Advancement of cancer immunotherapy using nanoparticles-based nanomedicine." *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press, 2022.
- [3] Zhou, Jingyi, et al. "Immunogenic cell death in cancer therapy: Present and emerging inducers." *Journal of cellular and molecular medicine* 23.8 (2019): 4854-4865.
- [4] Ahmed, Asma, and Stephen WG Tait. "Targeting immunogenic cell death in cancer." *Molecular oncology* 14.12 (2020): 2994-3006.
- [5] Shams, Forough, et al. "Nanotechnology-based products for cancer immunotherapy." *Molecular Biology Reports* (2022): 1-24.
- [6] Duan, Xiaopin, Christina Chan, and Wenbin Lin. "Nanoparticle-mediated immunogenic cell death enables and potentiates cancer immunotherapy." *Angewandte Chemie International Edition* 58.3 (2019): 670-680.
- [7] Liu, Jianping, Run Zhang, and Zhi Ping Xu. "Nanoparticle-based nanomedicines to promote cancer immunotherapy: recent advances and future directions." *Small* 15.32 (2019): 1900262.
- [8] Goldberg, Michael S. "Improving cancer immunotherapy through nanotechnology." *Nature Reviews Cancer* 19.10 (2019): 587-602.
- [9] Poilil Surendran, Suchithra, et al. "Bioactive nanoparticles for cancer immunotherapy." *International journal of molecular sciences* 19.12 (2018): 3877.
- [10] Hou, Xiaoyang, et al. "Nanoparticle-based photothermal and photodynamic immunotherapy for tumor treatment." *International journal of cancer* 143.12 (2018): 3050-3060.
- [11] Kong, Cunqing, and Xingcai Chen. "Combined Photodynamic and Photothermal Therapy and Immunotherapy for Cancer Treatment: A Review." *International Journal of Nanomedicine* (2022): 6427-6446.
- [12] Vanpouille-Box, Claire, and François Hindré. "Nanovectorized radiotherapy: a new strategy to induce anti-tumor immunity." *Frontiers in Oncology* 2 (2012): 136.
- [13] Wu, Junjie, and David J. Waxman. "Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy." *Cancer letters* 419 (2018): 210-221.



**Olga Garzo Sánchez.** Graduada en Biotecnología por la Universidad de Salamanca. Actualmente se encuentra cursando la modalidad de Nuevos Fármacos del Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad de Pablo de Olavide (Sevilla), donde realizará su trabajo fin de máster y sus prácticas.

# Nanopartículas para combatir la metástasis ósea en el cáncer de mama

Ester Parras Martínez

**Resumen**— El cáncer de mama es el cáncer más común a nivel mundial, y su complicación más frecuente es la metástasis ósea, caracterizada por dolor y riesgo de fracturas óseas. Las terapias actuales no logran detener la proliferación de las células cancerosas ni mantener la integridad del hueso afectado, produciendo efectos adversos, como la osteonecrosis. Los avances en nanomedicina ofrecen estrategias prometedoras de direccionamiento de fármacos mediante el uso de nanopartículas. Esta revisión se centra en varios tipos de nanopartículas de direccionamiento del ácido zoledrónico (ZOL), un agente antirresortivo, al tejido óseo afectado con el fin de obtener nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento menos invasivos.

**Palabras Claves**— Ácido zoledrónico, Cáncer de mama, Metástasis ósea, Nanomedicina, Terapia dirigida

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2020 se registraron más de 2,2 millones de casos [1]. La incidencia de casos es mayor en las mujeres, de hecho, en España, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que, en 2023, alrededor de 35.001 mujeres padecerán cáncer de mama [2]. En esta enfermedad, el órgano que sufre metástasis con mayor frecuencia es el hueso. Alrededor de un 75% de pacientes con cáncer de mama en estadio IV desarrollan metástasis ósea [3].

Durante este proceso, las células cancerosas se asientan en la médula ósea. Su microambiente nutritivo y oxigénico favorece la formación de nichos metastásicos que destruyen el microambiente esquelético, caracterizado por un equilibrio entre los procesos de resorción y formación ósea. Este equilibrio está regulado por los osteoclastos y los osteoblastos, respectivamente. El desequilibrio de estos procesos desencadena un aumento excesivo de la resorción ósea, es decir, la degradación del tejido óseo [4]. A lo largo del proceso de resorción ósea se secretan citoquinas que promueven el crecimiento de las células cancerosas y mejoran la diferenciación de osteoclastos, intensificando la pérdida de hueso [5], [6]. Este fenómeno desencadena un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes. Clínicamente, los pacientes sufren dolor óseo persistente, riesgo de fracturas patológicas, compresión nerviosa e hipercalcemia. Para aliviar el dolor, recurren a la toma de analgésicos y corticoides [6], [7].

Uno de los grandes desafíos en la búsqueda de tratamientos para combatir la metástasis ósea es la baja permeabilidad de la vasculatura del tejido óseo. Por ende, esta limitación compromete la especificidad entre el fármaco administrado y su sitio de unión, desencadenando efectos secundarios. Asimismo, existen

problemas en el direccionamiento del fármaco, pues este ha de atravesar la barrera sanguínea, la médula ósea y sus capilares sinusoidales cuyo diámetro comprende los 80-100 nm [6], [7].

Estas dificultades colocan a la nanotecnología en un primer plano en la investigación científica. Así, el objetivo es sintetizar nanopartículas (NPs) con características específicas que, por un lado, permitan superen las barreras fisiológicas para dirigirse al tejido óseo afectado, y, por otro, promuevan la unión específica del fármaco con su diana terapéutica [7], [8].

## 2. TERAPIAS ACTUALES

Actualmente, los objetivos terapéuticos de tratamiento se centran en prolongar la vida del paciente y aliviar los síntomas. Los tratamientos clínicos son la quimioterapia, la radioterapia, el uso de analgésicos, la intervención quirúrgica o la *terapia adyuvante dirigida al hueso*. Esta última es la única que logra prevenir la metástasis ósea. Dentro de este grupo, destacan los bifosfonatos y el denosumab. Hoy en día, los avances en la encapsulación de bifosfonatos en NPs son esperanzadores [5], [9].

### 2.1. Bifosfonatos, el ácido zoledrónico

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos antirresortivos que disminuyen la resorción ósea induciendo apoptosis de los osteoclastos. Como consecuencia,

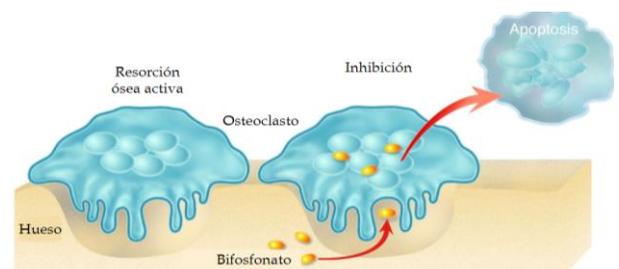


Fig. 1. Mecanismo de acción bifosfonatos (Adaptada de [10])

restauran la densidad ósea para combatir este tipo de enfermedades. Se caracterizan por su alta afinidad por los cristales de hidroxapatita (HA) presentes en huesos y dientes (Figura 1) [9].

En la actualidad, el *ácido zoledrónico (ZOL)* es el bifosfonato más prominente. Es un bifosfonato de tercera generación caracterizado por tener la mayor afinidad de unión a HA [6] y por su capacidad de acumularse principalmente en el tejido óseo, en lugar de otros tejidos [8]. ZOL es un fármaco antiangiogénico, que reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), disminuyendo así la metástasis. Sin embargo, ZOL, es incapaz de inhibir la viabilidad de células cancerosas. Entre algunos de sus efectos adversos más graves destacan la hipocalcemia y la osteonecrosis mandibular, esta última con una incidencia de 1/10.000-100.000 pacientes al año [6], [11]. Por dichas razones, es necesaria la investigación y el desarrollo de una terapia más dirigida, con el uso de NPs, que disminuyan sus efectos adversos.

### 3. NANOPARTÍCULAS EN NANOMEDICINA

Los continuos avances en nanomedicina permiten desarrollar NPs con diferentes propiedades para administrar medicamentos de manera precisa, logrando una liberación controlada y prolongada de compuestos terapéuticos dirigidos a las células presentes en los tejidos tumorales para minimizar efectos adversos [12].

#### 3.1. Nanopartículas metal-orgánicas

Las NPs basadas en estructuras metal-orgánicas (MOF) son capaces de transportar altas concentraciones de ADN terapéutico, moléculas de proteínas pequeñas y fármacos contra el cáncer. Se ha demostrado que la adición de inmunoagonistas, como oligonucleótidos inmunoestimuladores citosina-fosfato-guanosina (CpG), en NPs MOF, denominadas isMOF, activa eficazmente las respuestas inmunitarias, convirtiéndolas en una potente herramienta contra el cáncer [12].

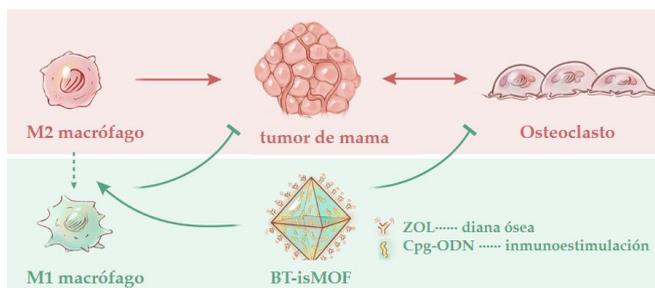


Fig. 2. Mecanismo de acción isMOF (Adaptada de [12])

Recientemente, en un estudio se demostró que la incorporación de ZOL a la superficie de las NPs isMOF aumentaba la capacidad de direccionamiento al hueso, en particular, en sitios metastásicos óseos con alta tasa de resorción ósea. Los resultados mostraron una atenuación de la destrucción ósea que permitió mantener la integridad del hueso. También se observó una inhibición del crecimiento tumoral al inducir el cambio de

macrófagos antiinflamatorios (M2), que promueven la metástasis dentro del tumor, a macrófagos con fenotipo proinflamatorio (M1) que combaten la metástasis ósea (Figura 2) [12].

#### 3.2. Nanopartículas Au-MSN-ZOL e hipertermia

Las NPs de sílice mesoporosas (MSN) son biocompatibles y biodegradables. Su gran área de superficie hidrófila, el volumen de sus poros y su fácil funcionalización, las hacen adecuadas para tener una carga útil de agentes diagnósticos y terapéuticos, especialmente fármacos hidrofóbicos. Su tamaño oscila entre los 2 y 50 nm, permitiéndoles atravesar las barreras fisiológicas y llegar al tejido óseo, donde liberan su carga para lograr su efecto terapéutico. Sin embargo, sus grupos -SiOH en la capa superficial pueden interactuar con lípidos de membrana y proteínas plasmáticas, pudiendo destruir las MSN. No obstante, son altamente prometedores para diversas aplicaciones biomédicas [14].

Recientemente, un grupo de investigadores agregó nanorods de oro como agente fototérmico a MSN conjugadas con ZOL. Los nanorods de oro son biocompatibles y tienen una alta capacidad de carga de fármacos con bajo peso molecular. Al ser irradiados con un láser de infrarrojo cercano (NIR), realizan terapia fototérmica (PTT) pues inducen vibración en las células cancerosas, aumentando su energía térmica para que entren en apoptosis y se provoque la destrucción del tumor [8].

El estudio se centra en el uso de ZOL para promover la acumulación de Au-MSN-ZOL en el hueso, aumentando la toxicidad en células cancerosas y disminuyendo la resorción ósea. Al irradiar con NIR, se produjo una inhibición en la diferenciación de osteoclastos y una promoción en la de los osteoblastos (Figura 3).

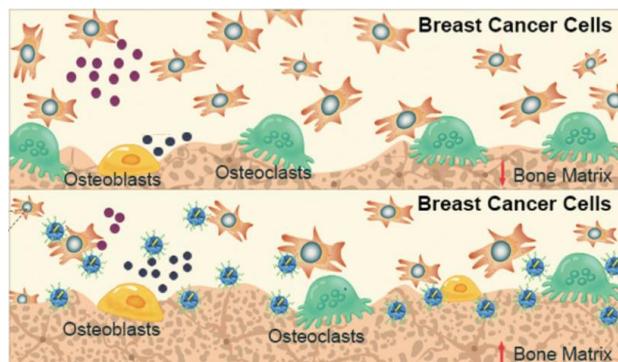


Fig. 3. Efecto de Au-MSN-ZOL e hipertermia (Adaptada de [8])

Los resultados del estudio demostraron una disminución del dolor que podría evitar la toma de analgésicos y corticoides en los pacientes. Sin embargo, los investigadores recalcan la importancia de investigar el equilibrio metabólico óseo general en futuros estudios [8].

#### 3.3. Nanopartículas UCNP-MS y diagnóstico precoz

Las NPs de conversión ascendente recubiertas de sílice mesoporosas (UCNP-MS, UCMS) convierten la

radiación NIR en luz visible. Estos materiales tienen una alta penetrancia y son fotoestables [14].

En 2017, Qiao et al. [14] estudiaron el efecto de combinar gadolinio (III) (Gd), un agente de contraste clínico usado en resonancia magnética nuclear, con plumbagil, un compuesto natural de la hierba medicinal china *Plumbago zeylanica*. Así, crearon un nanosistema teranóstico Gd-UCNP dirigido al hueso, concretamente a los osteocitos, anclado a ZOL cargado de plumbagina y poli (ácido acrílico) (PAA) con liberación de plumbagina sensible al pH. Los investigadores se basan en la diferencia de pH existente entre el tejido óseo afectado y el tejido normal. Los osteoclastos liberan HA cuando se encuentran a pH bajos (4,5-5,5) característicos de tejido óseo afectado, siendo el pH del tejido normal es 7,4. Por ello, recubrieron UCMS con PAA para permitir la liberación controlada de UCMS en condiciones ácidas cercanas a los osteoclastos del tejido óseo afectado [14].

Los resultados mostraron una disminución de la osteoclastogénesis y la supresión notable del cáncer. El hecho de que la liberación del fármaco sea pH dependiente permite direccionar la plumbagina a un microambiente específico para reducir los efectos secundarios, la citotoxicidad y la resistencia al fármaco. Este sistema es sensible y específico para la detección de metástasis ósea inducida por cáncer. Se trata de una estrategia prometedora para el diagnóstico temprano, ya que las técnicas actuales como la tomografía computarizada e imágenes por resonancia magnética, no detectan masas tumorales de pequeño tamaño (Figura 4) [14].

#### 4. CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una enfermedad con alta prevalencia, cuya complicación más común es la metástasis ósea. Es crucial encontrar nuevas terapias dirigidas

al tejido óseo afectado para frenar la proliferación de células cancerosas y los efectos adversos, como la osteonecrosis, generada por la administración de fármacos para combatir la alta tasa de resorción ósea, como el ZOL.

En este punto, la encapsulación de ZOL en nanomedicina está demostrando resultados prometedores en cuanto a su capacidad de direccionamiento y unión específica al sitio afectado. Estas nuevas estrategias de tratamiento mejoran tanto el diagnóstico como el tratamiento de la enfermedad.

Por un lado, las NPs UCNP-MS, han demostrado ser eficaces en la detección temprana de la metástasis ósea. El tratamiento con ZOL va ligado de forma general a la toma de suplementos de carbonato cálcico y colecalciferol para prevenir la hipocalcemia. En ocasiones, los pacientes deben recurrir a la toma de corticoides para aliviar el dolor óseo persistente. Esto puede desencadenar efectos secundarios como la retención de líquidos, mayoritariamente en la parte inferior de las piernas, aumentando el riesgo de fractura ósea por caída. Además, los glucocorticoides pueden reducir la eficacia del carbonato cálcico/colecalciferol al disminuir la absorción de calcio, comprometiendo la seguridad del fármaco. En este punto, el diagnóstico precoz mediante el uso de NPs UCNP-MS evitaría la propagación de la enfermedad y, por ende, la necesidad de tomar distintos medicamentos con sus correspondientes efectos adversos.

Por otro lado, la hipertermia con NPs Au-MSN-ZOL muestra efectos beneficiosos en el tratamiento de la metástasis ósea, su alta precisión podría acabar desplazando a otras técnicas de tratamiento actuales como los rayos X o la quimioterapia, aunque es necesario seguir realizando estudios de toxicidad de este tipo de NPs.

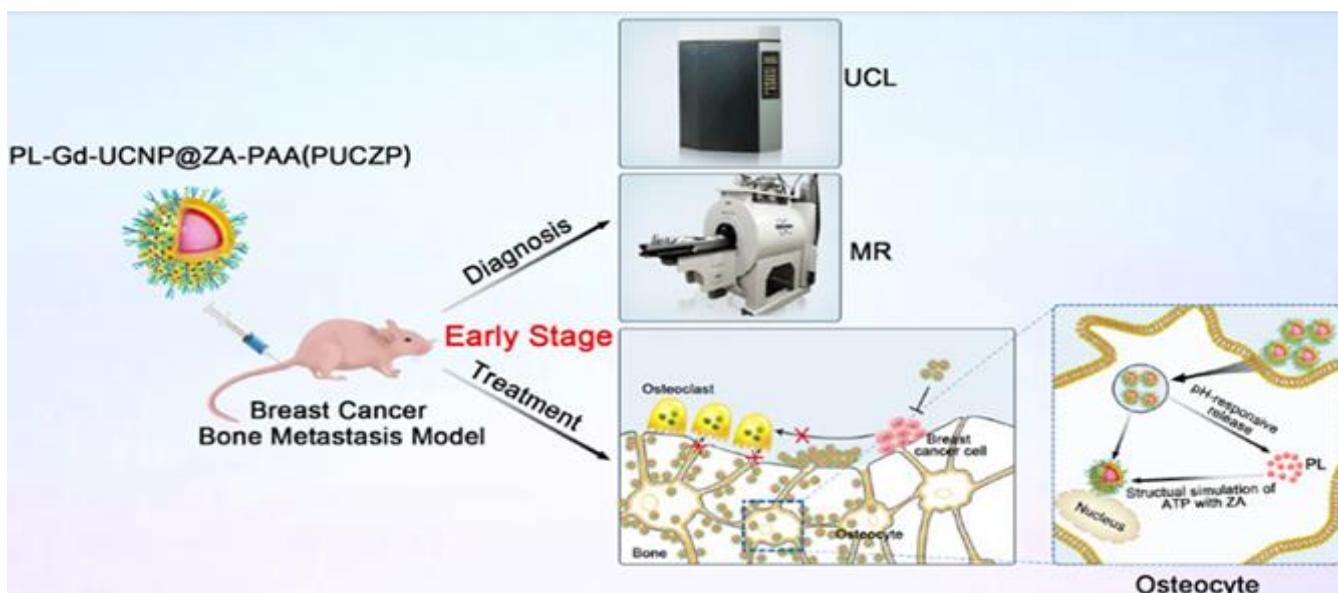


Fig. 4. Efecto teranóstico de PL-Gd-UCNP@ZOL-PA. UCL: luminiscencia de conversión. MR: Resonancia Magnética (Tomada de [14]).

Como futuras perspectivas, sería interesante evaluar la viabilidad de realizar intervenciones odontológicas sin riesgo de osteonecrosis durante el tratamiento, ya que los pacientes deben interrumpir el tratamiento de bifosfonatos para poder someterse a estas intervenciones. La interrupción del tratamiento aumenta el riesgo de fracturas óseas y el avance del cáncer, por ello es crucial investigar estrategias para evitar estos escenarios.

El continuo desarrollo y la evaluación de nuevas estrategias nanotecnológicas dirigidas al diagnóstico y el tratamiento de la metástasis ósea del cáncer de mama generan grandes expectativas que acercan, cada vez más, a la cura o detención del cáncer en estos enfermos.

## REFERENCIAS

- [1] Web de la Organización Mundial de la Salud ([www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer))
- [2] Web de la Sociedad Española e Oncología Médica (SEOM) ([www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom](http://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom))
- [3] Wang, Z., Cheng, Y., Chen, S., Shao, H., Chen, X., Wang, Z., Wang, Y., Zhou, H., Chen, T., Lin, N., & Ye, Z. "Novel prognostic nomograms for female patients with breast cancer and bone metastasis," *Annals of translational medicine*, vol. 7, no. 5, pp. 197, 2020, doi: 10.21037/atm.2020.01.37
- [4] Pittman, K., Antill, Y.C., Goldrick, A., Goh, J. and de Boer, R.H. "Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures," *Asia-Pac J Clin Oncol*, vol. 13, pp. 266-276, 2017, doi: 10.1111/ajco.12517
- [5] Jiang, Z., Li, J., Chen, S., Guo, Q., Jing, Z., Huang, B., Pan, Y., Wang, L., & Hu, Y. "Zoledronate and SPIO dual-targeting nanoparticles loaded with ICG for photothermal therapy of breast cancer tibial metastasis," *Scientific reports*, vol. 10, no. 1, pp. 13675, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-70659-x
- [6] Sun, W., Han, Y., Li, Z., Ge, K., & Zhang, J. "Bone-Targeted Mesoporous Silica Nanocarrier Anchored by Zoledronate for Cancer Bone Metastasis," *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*, vol. 32, no. 37, pp. 9237-9244, 2016, doi: 10.1021/acs.langmuir.6b02228
- [7] He, Y., Huang, Y., Huang, Z., Jiang, Y., Sun, X., Shen, Y., Chu, W., & Zhao, C. "Bisphosphonate-functionalized coordination polymer nanoparticles for the treatment of bone metastatic breast cancer," *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, vol. 264, pp. 76-88, 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.08.024
- [8] Sun, W., Ge, K., Jin, Y., Han, Y., Zhang, H., Zhou, G., Yang, X., Liu, D., Liu, H., Liang, X. J., & Zhang, J. "Bone-Targeted Nano-platform Combining Zoledronate and Photothermal Therapy To Treat Breast Cancer Bone Metastasis," *ACS nano*, vol. 13, no. 7, pp. 7556-7567, 2019, doi: 10.1021/acsnano.9b00097
- [9] Shao, H., & Varamini, P. "Breast Cancer Bone Metastasis: A Narrative Review of Emerging Targeted Drug Delivery Systems," *Cells*, vol. 11, no. 3, pp. 388, 2022, doi: 10.3390/cells11030388
- [10] L. Robert, "Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 110, no. 9, pp. 1239-1241, 2002, doi: 10.1172/JCI117051.
- [11] Web del Portal del Medicamento Salud Castilla y León ([www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/en/terapeutica/ojo-markov/denosumab-bifosfonatos](http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/en/terapeutica/ojo-markov/denosumab-bifosfonatos))
- [12] Pang, Y., Fu, Y., Li, C., Wu, Z., Cao, W., Hu, X., Sun, X., He, W., Cao, X., Ling, D., Li, Q., Fan, C., Yang, C., Kong, X., & Qin, A. "Metal-Organic Framework Nanoparticles for Ameliorating Breast Cancer-Associated Osteolysis," *Nano Letters*, vol. 20, no. 2, pp. 829-840, 2020, doi: 10.1021/acs.nanolett.9b02916
- [13] Jafari, S., Derakhshankhah, H., Alaei, L., Fattahi, A., Varnamkhandi, B. S., & Saboury, A. A. "Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications," *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, vol. 109, pp. 1100-1111, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2018.10.167
- [14] Han Qiao, Zhaowen Cui, Shengbing Yang, Dingkun Ji, Yuguang Wang, Ying Yang, Xiuguo Han, Qiming Fan, An Qin, Tingyu Wang, Xiao-Peng He, Wenbo Bu, and Tingting Tang. "Targeting Osteocytes to Attenuate Early Breast Cancer Bone Metastasis by Theranostic Upconversion Nanoparticles with Responsive Plumbagin Release" *ACS Nano*, vol. 11, no. 7, pp. 7259-7273, 2017, doi: 10.1021/acsnano.7b03197



**Ester Parras Martínez** recibió el título del Grado en Bioquímica por la Universidad de Sevilla y la Universidad de Málaga en el año 2022. Actualmente cursa la modalidad de Nuevos Fármacos del Máster de Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla. Se encuentra como estudiante en prácticas en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), en el grupo "Cirugía oncológica. Terapia celular y trasplante de órganos".

# Nanotecnología aplicada al cáncer de ovario: una nueva perspectiva terapéutica

María José López Carballo, Fabián Vergara Rubio

**Resumen**— El cáncer de ovario es una enfermedad muy frecuente y mortal en las mujeres, que se caracteriza porque se diagnostica tarde (además de que los procedimientos de diagnosis son ineficientes) y porque hay limitaciones en los tratamientos. Debido a esto, surge la nanomedicina (la nanotecnología enfocada a la salud), que actúa mejorando estos dos aspectos. Para ello, emplea nanomateriales, los cuales, entre otras cosas, administran fármacos específica y selectivamente a células enfermas, evitándose el problema de la toxicidad sistémica de los fármacos y sus efectos secundarios. Adicionalmente, mejoran técnicas de diagnóstico permitiendo detectar tumores pequeños e inactivan genes cancerígenos.

**Palabras Claves**— Cáncer de ovario, Diagnóstico, Nanoestructuras, Teranóstico.



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico y el quinto en las muertes de cáncer entre las mujeres en general [1]. Por su diagnóstico tardío, se suelen llamar “los asesinos silenciosos”, debido a que no se manifiestan los síntomas desde el primer estadio (lo que dificulta la supervivencia de los pacientes), además de caracterizarse por metástasis intraperitoneales y ascitis maligna de naturaleza difusa [2]. Es tan destacable su relevancia que, de acuerdo con un estudio del año 2018, de un registro establecido de 295.414 casos, 184.799 personas que padecían cáncer de ovario murieron (lo que indica una tasa de mortalidad considerable), siendo la principal causa de muerte la proliferación dentro de la cavidad abdominal, ya que se diagnostica cuando está en un estadio III o IV [3], [4].

Para el diagnóstico de este tipo de tumor, gracias a la proteómica, se han revelado muchos nuevos marcadores que se reconocieron en el suero de los pacientes, el primero de ellos es MUC16, también llamado CA-125, es una glicoproteína cuyos niveles rondan el 80% en las mujeres con este tipo de tumor [3], pero es ineficiente para detectar cáncer de ovario porque también, se expresa en otros tipos de cáncer, como puede ser el de pulmón, páncreas... o incluso en enfermedades hepáticas o en el embarazo [4]. El marcador más eficiente es el ácido lisofosfatídico (LPA), que es un fosfolípido natural que juega un papel fundamental en la proliferación y supervivencia celular [5]. Además, el nivel de este fosfolípido tiene mayor efectividad a la hora de diagnosticar la enfermedad, en los primeros estadios, que CA-125 [3].

Actualmente, los métodos de diagnóstico no son muy sensibles ni eficientes, por lo que se está empezando a usar la nanotecnología, tanto para el abordaje del diagnóstico (es fundamental que el cáncer se detecte de forma anticipada) como para el tratamiento, ya que, desde las últimas décadas, ha aumentado su uso en medicina. El objetivo de la nanotecnología es mejorar las metodologías

usadas para la terapia (que, a pesar de su avance sustancial, requieren de una mayor especificidad y de la eliminación de la toxicidad sistémica desde un punto de vista farmacológico), el diagnóstico o ambas en enfermedades como esta [6], [7].

Por ello, se están sintetizando nanomateriales o nanomedicamentos y analizando su potencial en la investigación para muchos tipos de cáncer. Por ejemplo, se están utilizando como sistemas que administran fármacos (de manera que estos circulen prolongadamente, sean bioactivos, disminuyan sus efectos secundarios y se dirijan a células enfermas selectivamente) [8]. Además, el uso de estos nanomedicamentos supondría que no habría resistencia a medicamentos [9].

## 2. NANOMATERIALES EN EL TERANÓSTICO DEL CÁNCER

En las últimas décadas, la investigación de estos nanomateriales se ha incrementado notablemente para aplicaciones terapéuticas contra el cáncer de ovario e incluso hay algunos que ya están en uso en la clínica. En cuanto a los nanomateriales más relevantes a mencionar, hay que destacar los siguientes:

### 2.1. Nanopartículas

Por sus propiedades biofísicas, las nanopartículas son prometedoras para abordar la terapia actual del cáncer de ovario [9].

Pueden tener formas diferentes, como las mostradas en la (figura 1), debido a que su síntesis y modificación dependen del objetivo y la acumulación, para tener un desarrollo eficaz. Se han usado para administrar fármacos, destacando, en el caso del tratamiento del cáncer de ovario, las nanopartículas metálicas (y dentro de estas, las nanopartículas que se basan en óxido de hierro) y las nanopartículas poliméricas de PLGA y de quitosano [2], las cuales presentan baja toxicidad y buena biocompatibilidad que las hacen candidatas para ser usadas como transportadores de fármacos [3]. Se pueden unir a una nanocapa de

quitosano al PLGA, facilitando la conjugación de anticuerpos anti-HER2, inhibiendo la viabilidad de las células del cáncer [10].

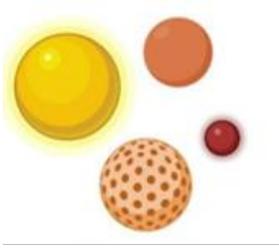


Fig. 1. Representación gráfica de las diferentes formas de las nanopartículas. Imagen obtenida de [2].

Por otra parte, hay nanopartículas de  $FE_2O_3$  que han demostrado tener actividades anticancerígenas, pues tienen propiedades superparamagnéticas que permiten que se acumulen en un tejido específico [3]. Además, al poderse direccionar, permiten que el fármaco entre por endocitosis mediada por receptor, mejorando la eficacia de los tratamientos.

Una de las ventajas es que, al servir como transportadores de fármacos, permiten la liberación de forma sostenida y controlada en el tiempo, pudiendo prolongar su vida útil en circulación y reduciendo su toxicidad [9].

También, existen nanopartículas que son las denominadas nanopartículas sólido-lípido. Hablamos de nanoportadores coloidales de morfología esférica (comprendiendo diámetros de entre 50-1000 nanómetros), como se puede observar en la (figura 2), con propiedades similares a las nanomicelas [11] y constituidos por lípidos, tensioactivos y quimiofármacos. Presentan versatilidad a la hora de administrar fármacos, son muy biocompatibles, se caracterizan por circular durante largo tiempo y se acumulan en el sitio diana. Con el objetivo de tratar el cáncer (tanto el de ovario como otros peritoneales), se han cargado estas nanopartículas con paclitaxel, mostrándose una mejora en la citotoxicidad. Estas nanopartículas se pueden cargar con verteporfina, un fármaco fotosensibilizador, que, al irradiar con un láser, el nanosistema se puede internalizar de manera eficiente en el tumor haciendo, provocándose una fuerte supresión de la viabilidad de las células tumorales [2], [3].

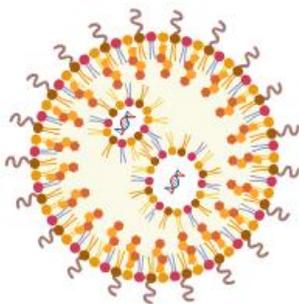


Fig. 2. Representación gráfica de las nanopartículas sólido-lípido. Su núcleo lipídico sólido ayuda a solubilizar moléculas lipofílicas. Representado como unas especies de "s" se muestran los anclajes para diferentes péptidos diana u otro tipo de fármacos. Imagen ob-

tenida de [2].

Finalmente, se ha llegado a combinar la nanotecnología con la terapia génica, construyéndose nanopartículas que portan y administran controladamente siRNA en ubicaciones concretas o tejidos diana, dicho siRNA se trata de una secuencia guía que busca que se capture el gen cancerígeno objetivo, de manera que se produce el silenciamiento del ARN mensajero [12].

## 2.2. Liposomas

En primer lugar, los liposomas, considerados nanosistemas similares a las nanomicelas, se pueden definir como vesículas con morfología esférica y de pequeño tamaño, como se puede ver en la (figura 3) [3]. Se componen de fosfolípidos que no presentan toxicidad y pueden actuar atrapando moléculas (tales como ARN o proteínas), sin que ello suponga una alteración a nivel de sus propiedades, debido a que están formados por una bicapa lipídica con una interfaz hidrofóbica [2]. Una de las ventajas es que se pueden encapsular fármacos, mejorando así la solubilidad de aquellos que son anfífilicos y lipofílicos (de hecho, hacen que fármacos insolubles aumenten su solubilidad entre 100 y 1000 veces) [9], además de usarse para administrar quimioterapéuticos en las células tumorales [3].

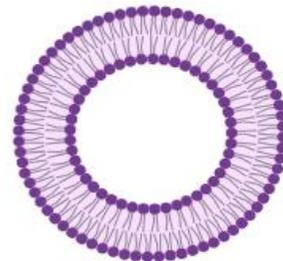


Fig. 3. Representación gráfica de un liposoma donde se muestran dos capas de fosfolípidos, donde las cabezas polares (de color morado oscuro) se muestran hacia fuera o hacia dentro, dejando las colas hidrofóbicas (de color lila) hacia dentro, pudiendo encapsular diferentes moléculas, entre las cabezas polares y no entre las colas hidrofóbicas. Imagen obtenida de [2].

Respecto a su aplicación en cáncer de ovario, por ejemplo, se ha dado la fabricación y evaluación, en modelos celulares (tanto *in vitro* como *in vivo*), de nanoformulaciones de liposomas pegilados (que llevan unido polietilenglicol, el cual aumenta la estabilidad liposomal, por lo que se remedia que dichos liposomas se eliminen por fagocitosis). Su actuación se basa en evitar que las células cancerosas se multipliquen. Para ello, adicionalmente, los liposomas se han cargado con paclitaxel (se trata de un agente antitumoral, con eficacia comprobada para el cáncer ovárico, pero que no presenta vehículos que lo administren apropiadamente), mostrándose como resultado una inhibición de la agresividad celular en el cáncer. También, se ha visto que los liposomas se pueden cargar con cisplatino o que se dé una carga con dos agentes quimioterapéuticos (lo cual parece ventajoso, pero se presen-

ta como un desafío) [2], [13].

Por último, hay que destacar que la FDA aprobó en 1995, como quimioterapia anticancerosa, el fármaco doxorubicina (que se puede combinar con el carboplatino), el cual se encapsula en un liposoma y que se modifica con polietilenglicol [9].

### 2.3. Nanomicelas

Son unas especies de nanoestructuras que producen auto-agregación de moléculas anfifílicas en agua. Son únicas, versátiles y están compuestas por un copolímero anfifílico y un núcleo, además de por una cubierta que puede alojar a varios medicamentos, ya sean hidrofóbicos o hidrofílicos (figura 4), de manera que pueden ser llevados, de forma eficiente, al sitio específico del cáncer de ovario. Por otra parte, al estar en un rango de 10-100 nm, pueden entrar fácilmente por endocitosis en las células cancerosas (son capaces de perforar tumores) [2], [3]. Además, es uno de los arquetipos más investigados para el diagnóstico y tratamiento específicos de este tipo de cáncer, siendo, también, un nanovehículo que puede cargar productos quimioterapéuticos diseñados para atacar a los tumores de ovarios. Sin embargo, uno de los principales desafíos es su inestabilidad y dificultad en la síntesis a gran escala [11].

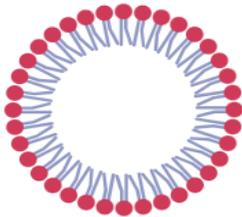


Fig.4. Estructura de las nanomicelas, parecida a la de los liposomas, pero con la diferencia de que las cabezas polares (de color rosa) están hacia fuera y las colas apolares hacia adentro, Imagen obtenida de [2].

Hay evaluaciones preclínicas que han dado muchos resultados positivos, que utilizan nanomicelas como sistemas de administración para cargar fármacos terapéuticos hidrofóbicos, como el paclitaxel, que es un agente anticancerígeno, aprobado en 2013, soluble en agua y que se recubre con la nanomicela [11], [14].

### 2.4. Dendrimeros

Tienen una región central hidrofóbica y unos extremos hidrofílicos que ayudan a entregar cargas hidrofóbicas dentro del dominio insoluble del agua. Son moléculas esféricas hiperramificadas, como se puede observar en la (figura 5), de alto peso molecular, que constituyen unas estupendas nanoplataformas de entrega de fármacos y que, combinado con su pequeño tamaño (5-10 nm), ofrecen propiedades favorables para la penetración y difusividad en el tejido [2], [3], [15].

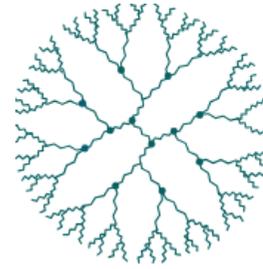


Fig.5. Estructura de los dendrímeros, donde se muestra una región central hidrofóbica con extremos hidrofílicos formando ramificaciones, con huecos donde se pueden introducir diferentes moléculas. Imagen obtenida de [2].

En relación con el cáncer de ovario, tanto los fármacos quimioterapéuticos como el paclitaxel y cisplatino cargados con dendrímeros, no mostraron efectos citotóxicos [2].

Siendo uno de los más investigados para la administración dirigida de fármacos, se han diseñado dendrímeros de poli(amidoamina), que atacan al receptor de la hormona estimulante del folículo, el cual se sobreexpresa en las células cancerosas de ovario, pero no en los folículos primordiales inmaduros y otras células no tumorigénicas [15].

### 2.5. Nanocápsulas

Se representan como estructuras o portadores vesiculares, los cuales se constituyen de un núcleo central o interno y de una cubierta externa (se trata de una membrana polimérica que encierra o rodea al núcleo), como se observa en la (figura 6). A nivel de la cavidad central, fármacos concretos (que nos interesan) se pueden confinar, además de que la cubierta externa posibilita que se unan ligandos variados. Permiten, por tanto, debido a que estas nanocápsulas son altamente reproducibles, una mejora en la administración de fármacos (existe un control en su liberación) y en la orientación de estos a su diana específica, por lo que estas estructuras se postulan como interesantes a la hora de tratar el cáncer de ovario [2], [3]. Se ha demostrado que el tratamiento con nanocápsulas de polielectrolitos de lapatinib/paclitaxel supone una mayor actividad inhibidora del crecimiento tumoral en la línea celular del cáncer de ovario. Gracias a su alta reproducibilidad, se convierten en buenas candidatas para aplicaciones biomédicas, como la ingeniería genética, la radioterapia y la administración controlable de fármacos en tumores [3].

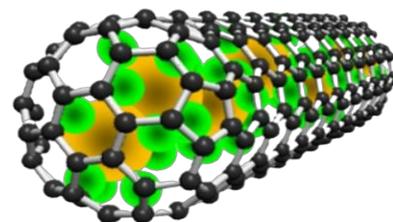


Fig.6. Estructura de una nanocápsula de carbono. Imagen obtenida de [16].

### 3. NANOTECNOLOGÍA EN APLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPIAS NOVEDOSAS

Una implicación relevante de la nanotecnología y que se asocia a terapias novedosas es la que ofrecen los nanomateriales conocidos como puntos cuánticos (*quantum dots* o QDs), que hacen referencia a nanocristales semiconductores con capacidad de emisión de fluorescencia tras la excitación con luz (absorben luz y, luego, la emiten en una longitud de onda distinta). A la hora de detectar cánceres, las técnicas de imagen que se emplean (tales como el uso de rayos X o la resonancia magnética) son limitadas (ya que no son tan sensibles como para que se dé el reconocimiento de cantidades ínfimas de células malignas). Por tanto, estas limitaciones pueden ser combatidas gracias a los QDs. De acuerdo con sus cualidades a nivel óptico y electrónico, pueden mejorar el brillo de señales (se ha visto que presentan 20 veces más brillo y 100 veces más durabilidad que los reporteros fluorescentes habituales) o excitar sincrónicamente varios colores de fluorescencia. También, penetran mejor en los tejidos, por lo que, en general, son prometedores en el perfeccionamiento de la imaginología vinculada al cáncer [17], [18], de manera que esto posibilite un diagnóstico de mayor rapidez y precisión. De forma alternativa, para obtener imágenes y detectar marcadores tumorales (que, en conjunto, median en diagnosticar el cáncer), se han empleado nanopartículas de oro y dendrímeros [6]. Se puede realizar el etiquetado de nanomateriales frente a aspectos concretos de biomarcadores y que, acto seguido, se administren, de forma simultánea. Ello permitirá la identificación de señales y la evaluación de una huella digital tumoral (gracias a nanomateriales que se adhieren a células cancerosas).

En la actualidad, solo la ecografía transvaginal permite que se detecte precozmente el cáncer de ovario, la cual está en constante mejora (se han adicionado suspensiones estériles de microesferas de lípidos). Con la nanotecnología, se mejoran las imágenes, introduciéndose agentes de contraste novedosos, que hacen que se visualicen, cuando se forma el tumor, los cambios microvasculares producidos [19].

Además, la nanotecnología, desde un punto de vista terapéutico, puede tratar tejidos malignos a partir de la aplicación de nanomateriales combinados con calor (las temperaturas por encima de 45°C pueden suponer que las células tumorales fallezcan directamente). Sería una terapia hipertérmica, pero dirigida (evitándose la lesión de tejidos sanos por aplicar energía térmica, por lo que se pretende una regulación en el calentamiento y una especificidad de su sitio diana, de manera que solo se destruya térmicamente la totalidad del tumor). Por si fuera poco, las nanoestructuras convierten mejor la luz en calor, por lo que se necesita una menor energía láser para destruir localizadamente las células [18].

También, se suelen usar los nanomateriales combinados con ácidos nucleicos, como los oligonucleótidos antisentido, para llevarlos hacia las células cancerosas y bloquear la producción del receptor de folato, haciendo que descienda la supervivencia de células cancerosas [20].

Se sabe que las nanopartículas permiten comunicarse

con las biomoléculas de las superficies celulares e incluso dentro de la misma, pudiendo asignarle propiedades bioquímicas y fisicoquímicas. Gracias a esto, se pueden obtener imágenes no invasivas, lo cual es una ventaja sobre los fármacos convencionales. Son llamadas “sondas de imágenes moleculares”, proporcionando información, que es de gran valor y de manera no invasiva, de las diferentes estructuras y órganos que pueden verse dañados por la enfermedad y, así, evaluar la eficacia del tratamiento y se puede seguir *in vivo* sin perturbaciones [21]. Gracias a las nanopartículas, se pueden detectar tumores muy pequeños que se podrían pasar por alto, disminuyendo la mortalidad. Además, permite monitorear en tiempo real con una invasividad mínima, al no destruir tejidos vivos. Dependiendo de la técnica de imagen que se utilice, se pueden emplear nanopartículas metálicas (si se va a hacer resonancia magnética), fluoróforos en nanoescala (para un seguimiento de células madre) o nanopartículas radiomarcadas (si es tomografía por emisión de positrones), lo cual es crucial para la garantía de supervivencia del paciente [22].

### 4. CONCLUSIONES

En los últimos años, los investigadores han esforzados sus investigaciones en diseñar nuevos sistemas de transportes basados en nanotecnología pudiendo transportar fármacos resolviendo el problema de la solubilidad, toxicidad, administración aumentada de quimiofármacos para tareas específicas en el sitio objetivo reduciendo los efectos adversos de los fármacos y, además, de poder transportar moléculas terapéuticas con precisión a las células tumorales del ovario

El uso de este campo es esperanzador, pero solo hay una pequeña cantidad de medicamentos basados en nanopartículas que han sido aprobados para uso clínico, y se necesitan desarrollos para la detección, de manera que se permita controlar la salud de los pacientes e, incluso, esto abriría nuevas vías en el diagnóstico y tratamiento de este cáncer. Recientemente, una estrategia eficaz para el tratamiento de este cáncer es la combinación de la física, la ingeniería y la oncología, además, tiene potencial para poder acelerar el diagnóstico en una etapa temprana evitando la necesidad de tratamientos costosos e invasivos. Uno de los problemas es que no hay una inmunoterapia basada en nanotecnología efectiva para tratar el cáncer por lo que la utilidad de nanotecnología junto con agentes inmunoterapéuticos con inhibidores de la angiogénesis u otros agentes dirigidos podría ser una de las soluciones para convertir el estad de inmunosupresión del cáncer de ovario.

### REFERENCIAS

- [1] Mullen, M. M., Kuroki, L. M., & Thaker, P. H. (2019). Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A review. *Gynecologic oncology*, 152(2), 416-425.
- [2] Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., Xu, Y., Liang, W., & Yu, Y. (2022). Nanotechnological approaches for diagnosis and treatment of ovarian cancer: a review of recent trends. *Drug Delivery*, 29(1), 3218-3232.

- [3] Barani, M., Bilal, M., Sabir, F., Rahdar, A., & Kyzas, G. Z. (2021). Nanotechnology in ovarian cancer: Diagnosis and treatment. *Life Sciences*, 266, 118914.
- [4] Patnala, K., Malla, R. R., & Vishwas, S. (2021). Nanotechnology advances in ovarian cancer. In *A Theranostic and Precision Medicine Approach for Female-Specific Cancers* (pp. 105-128). Academic Press.
- [5] Fang, X., Schummer, M., Mao, M., Yu, S., Tabassam, F. H., Swaby, R., ... & Mills, G. B. (2002). Lysophosphatidic acid is a bioactive mediator in ovarian cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1582(1-3), 257-264.
- [6] Kher, C., Kumar, S. (2022). The Application of Nanotechnology and Nanomaterials in Cancer Diagnosis and Treatment: A Review. *Cureus*, 14(9).
- [7] Zhang, J., Ding, H., Zhang, F., Xu, Y., Liang, W., & Huang, L. (2023). New trends in diagnosing and treating ovarian cancer using nanotechnology. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11.
- [8] Corradetti, B., Pisano, S., Conlan, R. S., & Ferrari, M. (2019). Nanotechnology and Immunotherapy in Ovarian Cancer: Tracing New Landscapes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 636.
- [9] Li, Y., Gao, Y., Zhang, X., Guo, H., & Gao, H. (2020). Nanoparticles in precision medicine for ovarian cancer: From chemotherapy to immunotherapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 591, 119986.
- [10] Domínguez-Ríos, R., Sánchez-Ramírez, D. R., Ruiz-Saray, K., Ocegüera-Basurto, P. E., Almada, M., Juárez, J., ... & Daneri-Navarro, A. (2019). Cisplatin-loaded PLGA nanoparticles for HER2 targeted ovarian cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 178, 199-207.
- [11] Pantshwa, J. M., Kondiah, P. P., Choonara, Y. E., Marimuthu, T., & Pillay, V. (2020). Nanodrug delivery systems for the treatment of ovarian cancer. *Cancers*, 12(1), 213.
- [12] Rehman, U., Parveen, N., Sheikh, A., Abourehab, M. A. S., Sahabkar, A., & Kesharwani, P. (2022). Polymeric nanoparticles-siRNA as an emerging nano-polyplexes against ovarian cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 218, 112766.
- [13] Singla, A. K., Garg, A., & Aggarwal, D. (2002). Paclitaxel and its formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 235(1-2), 179-192.
- [14] Mishra, B. B. T. S., Patel, B. B., & Tiwari, S. (2010). Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types, and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, biology, and medicine*, 6(1), 9-24.
- [15] Modi, D. A., Sunoqrot, S., Bugno, J., Lantvit, D. D., Hong, S., & Burdette, J. E. (2014). Targeting of follicle stimulating hormone peptide-conjugated dendrimers to ovarian cancer cells. *Nanoscale*, 6(5), 2812-2820.
- [16] Wang, J. T. W., Klippstein, R., Martincic, M., Pach, E., Feldman, R., Šefl, M., Michel, Y., Asker, D., Sosabowski, J. K., Kalbac, M., Da Ros, T., Ménard-Moyon, C., Bianco, A., Kyriakou, I., Emfietzoglou, D., Saccavini, J. C., Ballesteros, B., Al-Jamal, K. T., & Tobias, G. (2020). Neutron Activated <sup>153</sup>Sm Sealed in Carbon Nanocapsules for in Vivo Imaging and Tumor Radiotherapy. *ACS Nano*, 14(1), 129-141.
- [17] Chatterjee, P., & Kumar, S. (2022). Current developments in nanotechnology for cancer treatment. *Materials Today: Proceedings*, 48, 1754-1758.
- [18] Mosleh-Shirazi, S., Abbasi, M., Moaddeli, M. R., Vaez, A., Shafiee, M., Kasaei, S. R., Amani, A. M., & Hatam, S. (2022). Nanotechnology Advances in the Detection and Treatment of Cancer: An Overview. *Nanotheranostics*, 6(4), 400-423.
- [19] Kim, P. S., Djazayeri, S., & Zeineldin, R. (2011). Novel nanotechnology approaches to diagnosis and therapy of ovarian cancer. *Gynecological Oncology*, 120(3), 393-403.
- [20] Kawasaki, E. S., & Player, A. (2005). Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1(2), 101-109.
- [21] Mody, V. V., Siwale, R., Singh, A., & Mody, H. R. (2010). Introduction to metallic nanoparticles. *Journal of Pharmacy and allied sciences*, 2(4), 282.
- [22] Zhang, C., & Ferenz, K. (2018). Nano-bio-imaging and therapeutic nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanomedicine*, 2(1), 19.



**Fabián Vergara Rubio**, nacido en Düsseldorf, Alemania. Obtuvo la titulación de Biología por la Universidad de Málaga (UMA) en 2022. En la actualidad, está realizando el primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (UPO).



**María José López Carballo**, nacida en Sevilla. Obtuvo la titulación de Biología (2021) y el Máster de Fisiología y Neurociencia (2022) por la Universidad de Sevilla (US). Actualmente, está cursando el primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (UPO).

# Evaluación de la purificación del agua mediante el uso de jarras filtrantes.

M. Ramos-Payán, N. Aranda-Merino, J.A. Ocaña-González, A.M. Naz, A. Lara, G. Cárdenas, A. Guillén, I. Pérez, A. Quero

**Resumen**—Una de las principales cualidades del agua es su capacidad para disolver un gran número de sustancias. La mayor parte de las sustancias disueltas en aguas minerales naturales son sales como cloruros, carbonatos, bicarbonatos y sulfatos de calcio, potasio, sodio y magnesio. En menor medida también pueden encontrarse otras sales como nitratos, fosfatos o silicatos de cobre, sales de zinc o hierro, etc, cuya presencia es no deseable si el agua está destinada al consumo humano. Estas últimas conferir mal sabor al agua o incluso, en algunos casos, poseer efectos directamente nocivos para la salud. La finalidad de este Proyecto es estudiar el funcionamiento de la tecnología que emplean las jarras filtrantes de uso doméstico, la efectividad de los filtros que emplean y evaluar si estos sistemas de tratamiento de agua cumplen con la finalidad para la que han sido diseñados.

**Palabras Claves** — Agua, Conductividad, Dureza, Jarras filtrantes, pH

## 1. INTRODUCCIÓN

El agua es un elemento de la naturaleza indispensable para el desarrollo de los procesos biológicos que hacen posible la vida en la Tierra. Así mismo, su elevado uso a nivel industrial la convierte en una herramienta fundamental para el desarrollo, mantenimiento y crecimiento económico y social. Tal es así, que el propio bienestar de la población está necesariamente ligado a la posibilidad de disponer de agua potable y limpia para la higiene y el saneamiento [1].

El término “calidad del agua”, hace referencia a sus características físicas, químicas y biológicas en relación con el uso que se le va a dar, los requisitos de una o más especies bióticas o cualquier necesidad humana. Según el artículo 4 de la Carta Europea del Agua [2], “la calidad del agua debe mantenerse en condiciones suficientes para cualquier uso; sobre todo, debe satisfacer las exigencias de la salud pública”. De este modo, la calidad del agua establece un conjunto de condiciones, entendidas como niveles aceptables, que deben cumplirse para asegurar tanto la protección del recurso hídrico como la salud de los habitantes de un territorio dado. Los parámetros de calidad del agua normalmente se establecen en base a criterios físicos, químicos y biológicos y en función de los diferentes usos a los que se pretenda destinar el recurso (consumo humano, riego, industria, ganadería, actividades recreativas, vida acuática, etc.). Así, los parámetros o índices que se emplean para medir o estimar la calidad del agua pueden ser de diferente tipología [3]. En lo que a la legislación española se refiere, según el Real Decreto 3/2023 [4], el “agua de consumo deberá ser salubre y limpia en el punto de cumplimiento”, entendiéndose como tal un agua libre de sustancias microorganismos a niveles que puedan resultar perjudiciales para la salud humana, estableciendo una serie de valores aceptables para toda una serie de parámetros que incluyen a (pero no se limitan a) una conductividad no superior a 4000  $\mu\text{s}/\text{cm}$ , un pH en un rango de 4.5 – 10.0 y una concentración de hierro

no superior a 600 mg/L; establece además un valor de referencia de dureza total de 500 mg/L de  $\text{CaCO}_3$ . Por otro lado, el Real Decreto también advierte que las medidas encaminadas a su cumplimiento no deben producir un deterioro en la calidad de agua de consumo ni aumentar su contaminación.

El uso de sistemas domésticos de filtración de agua resulta cada vez más habitual, ya sea por cuestiones de salud, por cuestiones organolépticas, o por el deseo de incrementar la calidad y pureza del agua consumida. En la última década las jarras purificadoras de agua se han ido introduciendo poco a poco en los hogares españoles, hasta llegar a convertirse en la tecnología de filtrado de agua más empleada. Dependiendo de su aplicación o de lo que pretenda eliminar (bacterias, minerales, sólidos en suspensión, etc.), el proceso se puede realizar de diferentes formas, cada una con sus particularidades y adaptándose a las características del agua de cada región.

## 2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los principales objetivos de este Proyecto han sido:

A) Evaluar la calidad de una serie de muestras de agua. Para ello, se analizarán los siguientes parámetros: dureza, conductividad, pH y contenido en hierro.

B) Comprobar la eficacia de diferentes filtros de jarra filtrante en la eliminación de calcio y magnesio (y, con ello, en la reducción de la dureza del agua) y las modificaciones que pueden introducir en su conductividad, pH y contenido en hierro.

## 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 3.1. Parámetros de Calidad del Agua

Los parámetros de calidad del agua normalmente se establecen en base a criterios físicos, químicos y biológicos [5], [6] en función de los usos a los que se pretenda destinar dicho recurso (consumo humano, riego, industria, ganadería, actividades recreativas, vida acuática, etc.). En

la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen y clasifican los principales parámetros de calidad del agua según su tipología [5].

TABLA 1. PRINCIPALES PARÁMETROS DE CALIDAD DEL AGUA

Parámetros Físicos	Parámetros Biológicos
Color	Algas
Sabor y Olor	Bacterias
Sólidos	Protozoos
Temperatura	Virus
Turbidez	
Parámetros Químicos	
Acidez	Hierro
Alcalinidad	Manganeso
Conductividad	Nitratos & nitritos
Cloro libre	Nitrógeno
Cloruros	Oxígeno disuelto
Cobre	pH
Demanda biológica de oxígeno (DBO)	Radiactividad
Demanda química de oxígeno (DQO)	Sulfatos
Dureza	Sustancias tóxicas inorgánicas (metales pesados)
Fluoruros	Sustancias tóxicas orgánicas (PAHs, plaguicidas, compuestos orgánicos volátiles, etc.)

Los parámetros seleccionados para evaluar la eficacia de los filtros de uso doméstico fueron: dureza, conductividad eléctrica, pH y contenido en hierro.

### 3.1.1. Dureza

El término dureza se utiliza para expresar las propiedades de las aguas altamente mineralizadas. De este modo, la dureza del agua mide la concentración de los minerales que contiene en disolución. De forma general, la dureza del agua se establece a partir de la concentración total de iones alcalinotérreos presentes en la misma. Como la concentración de iones calcio y magnesio es, normalmente, mucho mayor que la de otros iones alcalinotérreos, se considera que la dureza total es la suma de las concentraciones de iones calcio y magnesio presentes en el agua. Así, un agua natural que contenga en disolución grandes cantidades de compuestos de calcio y magnesio se denomina "agua dura" mientras que "el agua blanda" es aquella que los contiene en menor cantidad [7]. Una de las formas más comunes de expresar la dureza del agua es en función de la concentración de carbonato cálcico (mg CaCO<sub>3</sub>/l). En la Tabla 2 se indica la clasificación del agua en función de su dureza según la escala de Merk.

TABLA 2. ESCALA DE MERK PARA LA DUREZA DEL AGUA<sup>a</sup>

Dureza total según la concentración de CaCO <sub>3</sub> (mg/l)	Clasificación del agua <sup>a</sup>
0 a 79	Muy blanda
80 a 149	Blanda
150 a 329	Semi dura
330 a 549	Dura
> 550	Muy dura

### 3.1.2. pH

El pH del agua determina en gran medida su compor-

tamiento tanto en procesos químicos como biológicos, por lo que resulta de capital importancia a la hora de establecer la calidad del agua [8]. Se define como la medida del grado de acidez o alcalinidad de una sustancia o disolución acuosa. Más concretamente, el pH mide o indica la cantidad de iones de hidrógeno (protones) presentes en el medio. Matemáticamente, se define como el logaritmo negativo de la concentración de protones y se expresa según la ecuación:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+] \quad (1)$$

Se trata de un número adimensional que indica la fuerza ácida o básica del medio en cuestión.

### 3.1.3. Conductividad

La conductividad eléctrica (CE) se define como la medida de la capacidad de un material o sustancia para dejar pasar la corriente eléctrica a través de él. Se expresa en siemens por metro (S/m o  $\Omega^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$ ) [9]. En el caso del agua, la conductividad eléctrica determina la capacidad de ésta para transportar o conducir una corriente eléctrica a través de los iones disueltos en ella. Dicha corriente eléctrica, es transportada por los iones en disolución por lo que el valor de la conductividad dependerá, principalmente, de la concentración total de iones, la movilidad iónica y la valencia, así como de la temperatura de medición [9], [10].

## 3.2. Sistemas domésticos para el tratamiento de agua

Las características que debe reunir el agua de grifo para ser considerada apta para el consumo humano en España están reguladas a través de los Reales Decretos 140/2003 de 7 [11] de febrero, 314/2016 de 29 de julio [12] y 902/2018 de 20 de julio [13]. Así, cualquier agua que cumpla con los requisitos establecidos en la legislación es garantía de salubridad, calidad y limpieza. Pese a ello, es cada vez más común que la población opte por el uso de sistemas domésticos de filtración de agua ya sea por necesidades médicas o para incrementar la calidad y pureza del agua que se consume. Dependiendo de su aplicación o de lo que pretenda eliminar (bacterias, minerales, sólidos en suspensión, etc.), existen distintos tipos de filtros de agua. Entre los más empleados a nivel doméstico cabe destacar:

- **Filtros de intercambio iónico:** Formados por partículas sólidas cuyas propiedades estructurales permiten la interacción y retención de los distintos iones presentes en el agua de forma que queda eliminados una vez que el agua ha sido filtrada. Dichas partículas están formadas por una resina que emplea un procedimiento de intercambio iónico para eliminar del agua los compuestos no deseados.
- **Filtros de adsorción:** Formados por partículas o granos de minerales de pequeño tamaño que, mediante el principio de adsorción, son capaces de retener las impurezas que transporta el agua. Se emplean principalmente para la eliminación de olores y sabores desagradables

para el consumidor. Los más comunes son los filtros de carbón activo.

## 4. METODOLOGÍA DE TRABAJO

### 4.1. Selección de aguas a analizar

En el presente trabajo se estudiaron tres tipos de agua diferentes:

- (A) Agua de fuente pública y (B) Agua de grifo, provenientes de Ronda (Málaga)
- (C) Agua de grifo proveniente de Córdoba.

### 4.2. Selección de jarras filtrantes y filtros

En el presente trabajo se emplearon, en total, dos modelos de jarras y tres tipos de filtros diferentes:

- Jarra Modelo A, con su filtro oficial (A-OF) y con un filtro de marca blanca (A-MB)
- Jarra Modelo B, con su filtro oficial (B-OF).

### 4.3. Determinación de la dureza

La dureza de un agua es una medida de su capacidad de formar especies insolubles con detergentes, y se corresponde con la suma de las concentraciones de cationes metálicos de carga +2 o superior. Calcio (II) y Magnesio (II) son las especies que contribuyen en mayor medida a este parámetro, de tal manera que la dureza suele expresarse tomando estas especies como referencia, ya sea de manera individual, o ya sea en total (expresándose en ese caso el resultado como concentración de  $\text{CaCO}_3$ ) [7].

La dureza del agua se llevó a cabo mediante una clásica volumetría de formación de complejos (complexometría) [14] [15] [16], empleando una disolución de ácido etilendiaminotetraacético (AEDT,  $\text{H}_4\text{Y}$ ) (Figura 1) de concentración 0.0100 M como agente valorante. El punto final de la valoración se pone de manifiesto mediante el empleo de un indicador metalocrómico; generalmente un colorante orgánico que forma quelatos coloreados con los iones metálicos a valorar. Los iones  $\text{Ca}$  (II) y  $\text{Mg}$  (II) forman complejos de estequiometría 1:1 con el AEDT.

Para cada muestra, se llevaron a cabo dos valoraciones:

- 1) Determinación de Calcio en medio medio fuertemente básico ( $\text{NaOH}$ , 1 M) para precipitar el  $\text{Mg}$  presente, empleando Calcón como indicador
- 2) Determinación conjunta de calcio y magnesio en medio tamponado ( $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ , pH 10), empleando Negro de Eriocromo T (NET) como indicador.

Las distintas valoraciones realizaron tomando un volumen de muestra de 25 - 100 mL, en función del nivel de dureza esperado, a los que se añadieron 10 mL de la correspondiente disolución reguladora de pH y una pequeña cantidad del indicador en forma sólida.

A partir de los resultados de estas valoraciones, se determinó la dureza cálcica, dureza magnésica y dureza total de cada muestra, expresadas en mg/L de calcio, magnesio y carbonato de calcio, respectivamente.

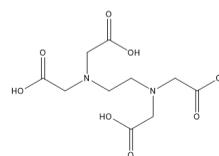


Figura 1. Estructura del AEDT

### 4.4. Medida de pH y conductividad

Aunque la definición matemática del pH de una disolución es “el logaritmo cambiado de signo de la concentración de iones hidrógeno” ( $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ ), la definición operacional de este parámetro se basa en la medida directa del mismo empleando un potenciómetro basado en un electrodo de vidrio, calibrado con disoluciones patrón perfectamente establecidas [17].

De este modo, las medidas de pH fueron realizadas empleando un pH metro digital modelo Sension+ PH3 (Bach), previamente calibrado con disoluciones tampón patrón de pH 4.00, 7.00 y 12.00.

Por su parte, la conductividad de un agua hace referencia, desde el punto de vista experimental, a “la conductancia de una columna de agua comprendida entre dos electrodos metálicos de  $1 \text{ cm}^2$  de superficie y separados el uno del otro por un  $1 \text{ cm}$ .” [7]. Este parámetro, por lo tanto, ofrece información de carácter no específico sobre la cantidad total de especies iónicas presentes en el agua: a mayor cantidad de estas especies, mayor conductividad poseerá esta última.

Las medidas de conductimetría fueron realizadas empleando un conductímetro digital Sension+ EC7 (Bach), previamente calibrado empleando disoluciones patrón a tres niveles de conductividad diferentes (baja, media y alta). La conductividad aparecerá expresada, en estas condiciones, en microsiemens por centímetro ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ ).

### 4.5. Determinación del contenido en hierro

El hierro puede encontrarse en agua en distintos estados de oxidación, siendo su forma ferrosa  $\text{Fe}$  (II) la más habitual dentro del rango habitual de pH de 4.5 - 9. El contenido total de hierro en las muestras de agua se determinó por espectroscopía de absorción molecular haciendo uso del color del complejo formado entre el  $\text{Fe}$  (II) y la orto-fenantrolina [18]. El  $\text{Fe}$  (II) forma con la orto-fenantrolina un complejo de color naranja que muestra un máximo de absorción a 510 nm. Esto implica que, a esta longitud de onda, el complejo absorbe la máxima radiación posible, por lo que será este valor el que se emplee para la cuantificación del hierro presente en las muestras de agua dado que la intensidad de la radiación absorbida por el complejo es proporcional a la concentración de hierro.

En general, la etapa de calibración y obtención de la concentración de analito presente en una muestra problema, consta de las siguientes etapas:

**Etapa 1:** Preparación de las disoluciones patrón. Se preparan disoluciones patrón (disoluciones de concentración conocida) del analito (disolución de  $\text{Fe}$  (II)) que cubran un intervalo adecuado de concentraciones, y se mide la señal analítica proporcionada por los mismos.

**Etapa 2:** Obtención de la relación señal-concentración. Se traza un gráfico con las señales medidas para cada una de las disoluciones patrón frente a su concentración y, por el método de los mínimos cuadrados, se calcula la recta que "mejor" se ajusta a los resultados obtenidos. De esta forma se obtiene la pendiente (b) y la ordenada (a) en el origen que definen la recta.

**Etapa 3:** Cálculo de la concentración de la disolución problema. Una vez obtenida la recta de calibrado, se mide la señal analítica para las muestras desconocidas (las muestras de agua) y se interpola (sustituir el valor de señal obtenido para cada una de las muestras problema en la ecuación de la recta) en la recta de calibrado para obtener valores de concentración de analito. Por ello, es muy importante que la señal medida para cada una de las muestras problema esté comprendida dentro del intervalo de señales obtenido al medir las disoluciones patrón o lo que es lo mismo, la concentración de la muestra problema ha de estar comprendida en del rango de concentraciones empleado para construir la recta de calibrado. En caso de dilución de las muestras, se ha de tener en cuenta el factor de dilución aplicado a la hora de calcular la concentración de la muestra sin diluir.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 2 resume los valores de los distintos parámetros estudiados para las tres muestras de agua, tanto en ausencia de tratamiento como tras su filtración. A la vista de estos resultados, se observa que:

A) El agua procedente de Córdoba presentaba una dureza inferior a las aguas provenientes de Ronda (las cuales, a su vez, presentaban una composición similar).

B) Los tres filtros empleados lograban una reducción en la dureza de las aguas estudiadas, llegando en varios casos a la práctica eliminación de la dureza cálcica. El filtro de marca blanca, por otro lado, mostraba unas prestaciones algo inferiores en el caso de las aguas de mayor dureza.

C) Ambos filtros para el Modelo A dieron lugar a una ligera reducción en el pH y a una reducción en la conductividad. El filtro del Modelo B, por otro lado, aumentó ligeramente el pH de las muestras y una peor capacidad a la hora de reducir la conductividad, llegando incluso a aumentarla en un caso.

Cabe señalar que los niveles de hierro resultaron ser demasiado bajos como para ser medidas con el procedimiento espectrofotométrico empleado, con absorbancias para las muestras originales muy por debajo de la absorbancia del patrón más diluido.

## 6. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que, todos los filtros empleados cumplen con la hipótesis de partida. Es decir, se han producido cambios en las propiedades fisicoquímicas medidas una vez filtradas las diferentes muestras de agua, dando como resultado la modificación de los valores de los parámetros de calidad eva-

TABLA 2. RESUMEN DE RESULTADOS

<b>(A) Ronda, Fuente</b>					
Tratamiento	Dureza (mg/L)			Conductividad ( $\mu\text{S/cm}$ )	pH
	Cálcica (Ca)	Magnésica (Mg)	Total ( $\text{CaCO}_3$ )		
Sin filtrar	110	27	384	593	6.33
A-MB	50	16	183	346	6.32
A-OF	0	4.6	17	221	6.35
B-OF	16	10.5	80	485	7.58

<b>(B) Ronda, Casa</b>					
Tratamiento	Dureza (mg/L)			Conductividad ( $\mu\text{S/cm}$ )	pH
	Cálcica (Ca)	Magnésica (Mg)	Total ( $\text{CaCO}_3$ )		
Sin filtrar	105	28.5	370	676	7.51
A-MB	8	8	51	307	6.77
A-OF	0	2.5	10	241	6.43
B-OF	0	9.4	35	649	7.81

<b>(C) Córdoba, Casa</b>					
Tratamiento	Dureza (mg/L)			Conductividad ( $\mu\text{S/cm}$ )	pH
	Cálcica (Ca)	Magnésica (Mg)	Total ( $\text{CaCO}_3$ )		
Sin filtrar	31	15	132	207	7.64
A-MB	0	4.6	17	166	6.38
A-OF	0	2.3	8	145	6.03
B-OF	0	4	16	385	7.42

luados. En el caso de la dureza del agua, se puede concluir que las jarras filtrantes empleadas lograron reducir con notable éxito la dureza de las aguas estudiadas, siendo mayor su efectividad cuanto menor era la dureza de partida. El filtro de marca blanca mostró unas prestaciones algo inferiores, aunque estas únicamente se manifestaron en muestras de dureza elevada. En el caso de la conductividad y el pH, se observa como los valores de ambos parámetros pueden variar o no tras el filtrado, lo cual puede estar relacionado con la composición de la resina de intercambio iónico que emplea cada uno de los filtros.

## AGRADECIMIENTOS

A los profesores e investigadores Dra. Dña. María Ramos Payán, Dr. D. Juan Antonio Ocaña González y Dra. Dña. Noemí Aranda Merino del Dpto. de Química Analítica y a los profesores tutores del proyecto D. Marcoz Naz Lucena (I.E.S. Martín Rivero, Ronda, Málaga) y Dña. Ana Lara Ruíz (I.E.S. Gran Capitán, Córdoba) por su disponibilidad y las orientaciones facilitadas para el desarrollo del Proyecto.

A la organización del Proyecto Jóvenes con Investigadores por promover esta actividad docente y dar la oportunidad de acercarse al mundo de la investigación a jóvenes estudiantes.

A la Universidad de Sevilla, a la Facultad de Química y a su Ilma. Sra. Decana Dña. María Pilar Tejero Mateo, así como al Departamento de Química Analítica y a su Director D. Fernando de Pablos Pons por facilitarnos las instalaciones y el material necesario para realizar el Proyecto.

## REFERENCIAS

- [1] <https://www.usmp.edu.pe/publicaciones/boletin/fia/info86/articulos/importanciaAgua.html>
- [2] Web Council of Europe. <https://rm.coe.int/09000016809f1251>
- [3] Summers, J. K. *Water Quality: Science, Assessments and Policy*. BoD–Books on Demand, 2020.
- [4] Web Boletín Oficial del Estado. [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2023-628](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2023-628)
- [5] *Water Quality: Science, Assessments and Policy*. 1st Ed. London. United Kingdom. 2020.
- [6] <http://www.recursohidricos.gov.ar/web/index.php/nuestra-funcion/2017-03-23-14-12-06/calidad-de-agua>
- [7] Rodier, J. *Análisis de las aguas*. Ediciones Omega, pp 216, 1989.
- [8] Varios autores. *Guías para la calidad del agua de consumo humano. 4ª Ed.* Organización Mundial de la Salud, 2011
- [9] Solís Castro, Y., Zúñiga Zúñiga, L.A. Mora Alvarado, D. La conductividad como parámetro predictivo de la dureza del agua en pozos y nacientes de Costa Rica. *Tecnología en Marcha*. (1) (2017) 35-46.
- [10] APHA. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. 21st ed. Washington, DC: American Public Health Association. 2005.
- [11] Web Boletín Oficial del Estado. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-3596>
- [12] Web Boletín Oficial del Estado. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2016-7340>
- [13] Web Boletín Oficial del Estado. [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-10940](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-10940)
- [14] Silva, M.; Barbosa, J. *Equilibrios iónicos y sus aplicaciones analíticas*. Ed. Síntesis, 2002.
- [15] Ávila, J.C.; Fernández, G.; Alonso, H.; Fernández, S. *Equilibrios químicos en disolución: Aplicaciones analíticas*. Ed.Univ. Granada, 2005.
- [16] Skoog D.A., West D.N., Holler F.J., Crouch S.R. *Reacciones y valoraciones de formación de complejos*. En: *Fundamentos de Química Analítica*. Ed. México: Thomson Editores, 2005.
- [17] Skoog D.A., West D.N., Holler F.J., Crouch S.R. *Titulaciones potenciométricas*. En: *Química Analítica, 7ª Edición*. Ed. Mc Graw Hill, 2001.
- [18] Rodier, J. *Análisis de las aguas*. Ed. Ediciones Omega, pp 340 - 345, 1989.



**María Ramos Payán** recibió el título de Licenciado en Química por la Universidad de Sevilla en 2008 y de Doctor en Química por la Universidad de Sevilla en 2011. Desde 2019 es Profesora Titular en el Departamento de Química Analítica de la Universidad de Sevilla.



**Juan Antonio Ocaña González** se doctoró en Química por la Universidad de Sevilla (España) en 2001. Ha ejercido como Profesor Contratado (2002-2022) y Profesor Titular (2022-fecha actual) en el Departamento de Química Analítica (Universidad de Sevilla). Sus principales campos de investigación son el desarrollo de nuevos métodos analíticos para la determinación de productos farmacéuticos en muestras biológicas, el desarrollo de nuevos métodos de extracción y determinación de contaminantes emergentes.



**Noemí Aranda Merino** recibió el título de Licenciado en Química por la Universidad de Sevilla en 2013 y de Doctor en Química por la Universidad de Sevilla en 2019. Durante 2021 trabajó como Profesora sustituta Interina en las Universidades de Huelva y Sevilla y desde 2022 es contratado postdoctoral de investigación por la Universidad de Sevilla.

Actualmente desarrolla su actividad investigadora en el *Institute of Analytical Chemistry of the Czech Academy of Sciences (IAC)* en Brno, República Checa.



**Alejandro Quero San Martín:** Estudiante en el curso 22-23 de 1º bachillerato Científico del IES Gran Capitán de Córdoba.



**Alejandro Guillén Valdenegro:** Estudiante de 1º bachillerato científico del IES Martín Rivero de Ronda.



**Inés Pérez Luna:** Estudiante de 1º bachillerato científico del IES Ítaca de Tomares



**Gabriela Cárdenas Díaz:** Estudiante de 1º de bachillerato del IES Virge del Valme, Dos Hermanas.



**Ana Lara Ruiz:** Profesora de Física y Química en el IES Gran Capitán (Córdoba), licenciada en Química y Ciencia y Tecnología de los Alimentos por la Universidad de Córdoba.



**Antonio Marcos Naz Lucena:** Profesor de Física y Química del IES Gran Capitán (Córdoba), Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Sevilla, Licenciado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos por la Universidad de Córdoba y coordinador en Córdoba de los proyectos FAB-IDI y "Jóvenes con Investigadores"