

Revista de Ciencias de la  
Universidad Pablo de Olavide

M 49  
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>	- Mónica Moreno Falcón
<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 27 de junio de 2024

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Después de un largo y fructífero año de trabajo, es un placer presentarles la nueva edición de verano de MoleQla. Como cada edición, este número refleja la pasión y el compromiso de nuestra comunidad universitaria con el conocimiento y la cultura.

Los artículos que forman parte de este ejemplar son testimonio del conocimiento, la creatividad y la pasión de los estudiantes de la Universidad Pablo de Olavide, así como de su capacidad para abordar temas complejos desde perspectivas interdisciplinarias e innovadoras. A través de ellos se investigan y desarrollan nuevas ideas, que estamos seguros contribuirán a enfrentar los desafíos sociales, económicos y tecnológico de nuestro entorno más inmediato.

En MoleQla, nos enorgullece ofrecer un medio para dar a conocer estas investigaciones y fomentar un diálogo abierto y enriquecedor entre la Universidad y la sociedad. Por hacer posible la existencia de esta revista, desde la editorial queremos agradecer a los autores por su dedicación y esfuerzo, y a los lectores por su continuo apoyo.

Esperamos que disfruten de esta edición y que cada artículo les inspire a continuar creciendo como personas y profesionales.



Mónica Moreno  
Editora de MoleQla

# ÍNDICE

## **1. Moleqta Ambiental**

- 1.1. Producción de Biocarbón a Partir de Papel Tratado con Líquidos Iónicos
- 1.2. De la “Era del Plástico” a la “Era de la Sostenibilidad”: La amenaza de los microplásticos

## **2. Moleqta Farmacia**

- 2.1. Artrosis: diagnóstico y tratamiento
- 2.2. Fármacos contra la obesidad. Semaglutida
- 2.3. Amenorrea Hipotalámica: ¿Qué hay detrás de la pérdida de la menstruación?

## **3. Moleqta Instituto**

- 3.1. El sólido en medio de mi entropía: La experiencia que cambió mi vida
- 3.2. The solid in the midst of my entropy: The experience that changed my life

## **4. Moleqta Nanotecnología**

- 4.1. Avances en Nanopartículas Magnéticas para Criopreservación
- 4.2. Targeting Enzymes and Transporters for Enhanced Drug Delivery
- 4.3. How does Paracetamol know where it hurts?

## **5. Moleqta Patrimonio**

- 5.1. Caracterización de tintes rojos en seda: cromatografía líquida de alta resolución y espectroscopía infrarroja
- 5.2. La problemática de los graffitis en el patrimonio histórico. Análisis del proyecto de restauración de las fachadas del Palacio Nacional en México
- 5.3. Análisis del sustrato orgánico de hilos metálicos en tejidos hispanomusulmanes

## **6. Moleqta Química**

- 6.1. The chemistry behind cooking
- 6.2. ¿Y si estuviésemos hechos de silicio?: Un mar de vida en ácido sulfúrico

# Producción de Biocarbón a Partir de Papel Tratado con Líquidos Iónicos

Carmen Sánchez del Solar

**Resumen**—El biocarbón producido a partir de desechos de papel por pirólisis puede someterse a tratamientos con líquidos iónicos para mejorar su capacidad de adsorción. Se describe el uso de líquidos iónicos tradicionales basados en imidazol y líquidos iónicos verdes basados en aminoácidos. Ambos tratamientos resultan en una alteración de la composición de los polímeros del papel, un aumento de la superficie de contacto por la generación de poros y la alteración de la cantidad de grupos funcionales de oxígeno o nitrógeno presentes en el carbón. Como consecuencia, se produce un aumento de la capacidad de adsorción.

**Palabras Claves**— Adsorción, Biocarbón, Imidazol, Líquidos Iónicos, Papel.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las propiedades adsorbentes del carbón activo fueron descritas en el 1700. A partir del 1800 empezó a usarse en el ámbito de la medicina [1]. El carbón activo se considera un material de importancia en muchos otros ámbitos, como la cosmética [2] o la descontaminación [3]. En 2006 se define el término biocarbón como un material enriquecido en carbono, producido mediante un tratamiento termoquímico de biomasa de desecho bajo limitación de oxígeno [4]. Ante la problemática del cambio climático, el uso de biocarbón supone una alternativa de interés [5], [6].

Existen numerosas fuentes de celulosa que podrían usarse para la producción de biocarbón, pero esta revisión se centra en el uso de desechos de papel. Varios millones de toneladas son producidas al año, mientras que el mayor porcentaje de reciclaje de papel para producir más papel es de un 65% [7]. En Europa se consiguió un 70.5% de uso de papel de desecho para el reciclaje en 2022 [8], generando desechos sin uso que podrían servir como biomasa para la producción de biocarbón mediante pirólisis.

Las propiedades adsorbentes del biocarbón se atribuyen principalmente a la superficie específica y a los grupos funcionales que contienen oxígeno [6], [9]. Sin embargo, es complicado mantener ambas características, ya que la pirólisis a altas temperaturas produce carbón con alta porosidad, mientras que cuando se da a baja temperatura es cuando se favorece la formación de grupos funcionales que contienen oxígeno [9]. Por tanto, para mejorar las propiedades de los desechos de papel para la producción de biocarbón se hace uso de líquidos iónicos (LI). Los LI son sales orgánicas, formadas por cationes orgánicos y aniones orgánicos o inorgánicos, cuyo punto de fusión es inferior a 100°C [6]. Los líquidos iónicos presentan alta polaridad, baja presión de vapor, alta estabilidad térmica y alta retardancia de llama, permitiéndoles actuar como disolventes de sustancias insolubles como celulosa

o lignina. Los aniones forman puentes de hidrógeno con los grupos polares, mientras que los cationes interactúan con grupos hidrofóbicos de la biomasa [10].

Se estudiarán y se compararán las características de la biomasa y del biocarbón producido por pirólisis de papel de desecho usando un tratamiento de LI tradicional, a base de imidazol, y otro basado en aminoácidos.

## 2. OBTENCIÓN DE BIOCARBÓN

### 2.1. Líquido Iónico Basado en Imidazol

El proceso experimental para la obtención de LI basados en imidazol consistió en romper y tamizar los desechos de papel pasándolos por un tamiz de 1 mm de luz. Se llevó a cabo la co-pirólisis a 350 °C del papel con triflato de 1-butyl-2,3-dimetilimidazolio (>99%) en una atmósfera de nitrógeno [9].

### 2.2. Líquido Iónico basado en aminoácidos

Para la obtención de LI basados en aminoácidos se llevó a cabo un proceso experimental en el que el papel fue estrujado y se sumergió en una disolución acuosa al 75% de cantidades equimolares de cisteína y ácido nítrico. Se lleva a cabo un tratamiento de 4 horas a 105°C antes de la pirólisis. Posteriormente, el papel se lavó y se secó antes de llevar a cabo la pirólisis a 650°C en una atmósfera de nitrógeno. Seguido, se sumergieron en una disolución del KOH del 20% durante 12 horas y se produjo una segunda calcinación a 700°C en una atmósfera de nitrógeno [6].

## 3. PROPIEDADES DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

### 3.1. Composición

El desecho de papel contiene celulosa, lignina y hemicelulosa. El tratamiento con líquidos iónicos afecta a la composición natural del papel, que contiene aproximadamente 64% de celulosa, 12,5 % de lignina y 10 % de hemicelulosa, correspondiendo el porcentaje restante a minerales y aditivos [6]. Así, el tratamiento con imidazol ataca principalmente a la celulosa, provocando una reducción del

peso del 40%. Además, se produce una reducción del 20% del peso debido a la descomposición de lignina y LI [9].

Por otro lado, el tratamiento de LI basado en aminoácidos provoca la disolución de la hemicelulosa, mientras que el contenido de celulosa y lignina permanece prácticamente inalterado [6].

Se observa como ambos tratamientos rompen la estructura típica lignocelulósica, produciendo la eliminación de las uniones entre las fibras al afectar a los polímeros, lo que genera una superficie más lisa (figura 1).

Se ha descrito la capacidad de los LI de disolver carbohidratos, recalcando la capacidad de los LI basados en el imidazol de disolver la celulosa y otros polisacáridos en altas concentraciones [11]. Sin embargo, Fu *et al.* [12] estudian el efecto que tiene el uso de disoluciones acuosas de LI, indicando que, ante la adición de agua a una mezcla de LI y celulosa, esta precipita, imposibilitando su disolución. Esto explica por qué, ante el uso de LI a base de aminoácidos no se produce la disolución de celulosa.

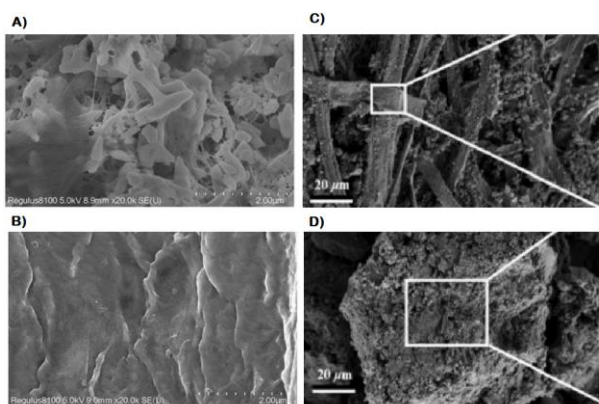


Figura 1. Imágenes de microscopio electrónico. A y B corresponden al papel sin tratamiento (A) y con un pretratamiento de LI basado en aminoácidos (B). C y D corresponden con el carbón producido a base de papel (C) o por co-pirólisis del papel y LI basado en imidazol (D) [6],[9].

### 3.2. Estructura de poros

El tratamiento con LI genera en ambos casos un aumento de la superficie específica de contacto y del volumen total de poro (Tabla 1). La co-pirólisis con LI basados en imidazol produce un aumento considerable de los mesoporos, mientras que los microporos aumentan en menor medida [9]. Sin embargo, el pretratamiento de residuos de papel con LI basados en aminoácidos genera un aumento de la cantidad de microporos en lugar de mesoporos [6]. Los autores achacan esta diferencia a la manera de actuar de los LI. Mientras que los basados en imidazol atacan principalmente a la celulosa, aquellos basados en aminoácidos provocan la eliminación de la hemicelulosa, generando distintas estructuras de poros.

Tabla 1. Superficie específica de contacto y volumen de poro

		Superficie específica (m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> )	Volumen de poro (cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> )
Pirólisis baja temperatura	Papel	19.8	0.033
	Papel + LI	52.8	0.174
Pirólisis altas temperaturas	Papel	257.8	0.14
	Papel pre-tratado con LI	1011.2	0.54

### 3.3. Grupos funcionales

La pirólisis produce la deshidratación del material, con la consiguiente pérdida de oxígeno, sin embargo, algunos átomos de oxígeno se mantienen en la superficie y forman grupos funcionales. La co-pirólisis con LI basados en el imidazol produce un aumento de los grupos funcionales que contienen oxígeno, en concreto C-OH y C=O [9].

En cambio, el pretratamiento con LI basados en aminoácidos produce la pérdida de la hemicelulosa y, con esta, de los minerales, lo que produce la pérdida de grupos carbonato. Esto hace que la cantidad de oxígeno y, por tanto, de grupos funcionales que contienen oxígeno, disminuya. Por otro lado, se produce un aumento de la cantidad de grupos funcionales que contienen nitrógeno, de lo que se deduce que se puede retener más nitrógeno, presente en el papel, por el pretratamiento con LI [6].

La diferencia que provocan estos tratamientos en los grupos funcionales del carbón se debe a la diferencia que provocan en los polímeros que constituyen el papel, atacando a la celulosa en el caso de los basados en imidazol [9], o a la hemicelulosa, en el caso de los basados en aminoácidos [6]. Además, Yang *et al.* [13] describen un efecto negativo en el contenido de grupos funcionales que contienen oxígeno con el aumento de la temperatura de pirólisis, lo que concuerda con que el carbón producido por pretratamiento con LI basados en aminoácidos contenga menor cantidad de grupos funcionales con oxígeno ya que se da a mayor temperatura.

### 3.4. Adsorción

Centrando el estudio en la capacidad de adsorción de metales pesados, el pretratamiento del papel con LI basados en aminoácidos permite generar un carbón que adsorbe cadmio con una eficacia 3.4 veces mayor que sin tratar [6]. Por otro lado, el carbón producido por co-pirólisis mejora en 2.87 veces la eliminación de plomo de aguas contaminadas [9]. Los autores atribuyen este aumento de la adsorción al aumento de la superficie de contacto y los grupos funcionales que contienen oxígeno o nitrógeno.

La adsorción de metales pesados ocurre principalmente por la interacción con grupos funcionales que contienen oxígeno o nitrógeno [14], que permiten la comple-

xión superficial entre los contaminantes y el carbón activo o la coordinación de electrones  $\pi$ , haciendo que ambos elementos queden adsorbidos [13].

#### 4. CONCLUSIONES

Ambos tratamientos con LI consiguen la producción de un biocarbón con mayor capacidad de adsorción gracias al aumento de la superficie de contacto y a la cantidad de grupos funcionales que contienen nitrógeno u oxígeno. Por tanto, el uso de LI supone una opción adecuada para el tratamiento de biomasa para la producción de biocarbón. Sin embargo, la producción de LI es cara, su recuperación energéticamente costosa y su alta viscosidad dificulta su manejo. Además, los compuestos basados en el imidazol son tóxicos y recalcitrantes a la biodegradación, lo que crea una necesidad de buscar LI sostenibles. Atendiendo a estos problemas, el uso de un pretratamiento de LI basado en aminoácidos supone una alternativa más atractiva, ya que se podría evitar su recuperación por ser biodegradable y sostenible, además de usarse una disolución acuosa que facilita los parámetros operacionales al disminuir su viscosidad. Por tanto, ante los resultados prometedores de ambos tratamientos, la opción más sostenible es la más adecuada, precisando de estudios que comparen la capacidad de adsorción de biocarbón producido por ambos tratamientos de los mismos contaminantes.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Gerko Oskam y Clara Aranda por compartir sus conocimientos y por su magnífico trabajo.

#### REFERENCIAS

- [1] Derlet RW, Albertson TE. Activated charcoal--past, present and future. *West J Med.* 1986 Oct;145(4):493-6. PMID: 3538661; PMCID: PMC1306980.
- [2] Sanchez, N., Fayne, R., & Burroway, B. (2020). Charcoal: An ancient material with a new face. *Clinics in Dermatology*, 38(2), 262–264. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.025>
- [3] Elzoghby, A., Fahmy, H., Taha, M., & Ibrahim, S. (2023). Active carbon-based waste packaging materials for uranium sorption from aqueous solution. *Environmental Science and Pollution Research International*, 30(30), 74726–74741. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27269-7>
- [4] He, M., Xu, Z., Hou, D., Gao, B., Cao, X., Ok, Y. S., Rinklebe, J., Bolan, N. S., & Tsang, D. C. W. (2022). Waste-derived biochar for water pollution control and sustainable development. *Nature Reviews. Earth & Environment*, 3(7), 444–460. <https://doi.org/10.1038/s43017-022-00306-8>
- [5] Lehmann, J., Gaunt, J., & Rondon, M. (2006). Bio-char sequestration in terrestrial ecosystems – A review. *Mitigation and Adaptation Strategies for Global Change*, 11(2), 403–427. <https://doi.org/10.1007/s11027-005-9006-5>
- [6] Jia, Y., Nian, S., Zhao, W., Fu, L., Zhang, X., Beadham, I., Zhao, S., Zhang, C., & Deng, Y. (2024). Pretreatment of waste-paper with an aqueous solution of amino acid-derived ionic liquid for biochar production as adsorbent. *Journal of Environmental Management*, 360(121195), 121195. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2024.121195>
- [7] Ikeda, Y., Park, E. Y., & Okuda, N. (2006). Bioconversion of waste office paper to gluconic acid in a turbine blade reactor by the filamentous fungus *Aspergillus niger*. *Bioresource Technology*, 97(8), 1030–1035. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.04.040>
- [8] Key statistics, European Pulp & Paper Industry. Confederation of European Paper Industries (CEPI), Key statistics, 2015. Retrieved on 4 December 2016, of 2022-Key-Statistics-FINAL.pdf (cepi.org)
- [9] Yang, F., Zuo, X., Yang, H., Ke, Q., Huang, Y., Cao, X., & Zhao, L. (2022). Ionic liquid-assisted production of high-porosity biochar with more surface functional groups: Taking cellulose as attacking target. *Chemical Engineering Journal (Lausanne, Switzerland: 1996)*, 433(133811), 133811. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.133811>
- [10] Zhang, W., Boateng, I. D., & Xu, J. (2024). How does ultrasound-assisted ionic liquid treatment affect protein? A comprehensive review of their potential mechanisms, safety evaluation, and physicochemical and functional properties. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 23(1), e13261. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13261>
- [11] Remsing, R. C., Hernandez, G., Swatoski, R. P., Masefski, W. W., Rogers, R. D., & Moyna, G. (2008). Solvation of carbohydrates in *n,n'*-dialkylimidazolium ionic liquids: a multinuclear NMR spectroscopy study. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 112(35), 11071–11078. <https://doi.org/10.1021/jp8042895>
- [12] Fu, D., & Mazza, G. (2011). Aqueous ionic liquid pretreatment of straw. *Bioresource Technology*, 102(13), 7008–7011. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.04.049>
- [13] Yang, Z., Hou, J., Wu, J., & Miao, L. (2021). The effect of carbonization temperature on the capacity and mechanisms of Pb(II) adsorption by microalgae residue-derived biochar. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 225(112750), 112750. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112750>
- [14] Petrovic, B., Gorbounov, M., & Masoudi Soltani, S. (2021). Influence of surface modification on selective CO<sub>2</sub> adsorption: A technical review on mechanisms and methods. *Microporous and Mesoporous Materials: The Official Journal of the International Zeolite Association*, 312(110751), 110751. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110751>



**Carmen Sánchez del Solar** recibió el título de biotecnóloga por la Universidad Pablo de Olavide en 2022. Estudiante de segundo curso del máster en biotecnología ambiental, industrial y alimentaria de la universidad Pablo de Olavide.

# De la “Era del Plástico” a la “Era de la Sostenibilidad”: La amenaza de los microplásticos

Cristina Aparicio Moreno

**Resumen**— Esta revisión aborda el problema global de la contaminación por microplásticos, destacando su creciente prevalencia y sus impactos tanto en el medio ambiente como su presencia en el cuerpo humano. Se analizan diversas fuentes de contaminación, desde la industria textil hasta la actividad turística, y se exploran casos de estudio específicos, como la presencia de microplásticos en el medio ambiente marino en la región de Cádiz y Galicia, España. Además, se examinan los efectos de la contaminación por microplásticos en la biodiversidad marina y la cadena alimentaria, así como su asociación con otros contaminantes químicos. El artículo también destaca la importancia de la acción política internacional para abordar este desafío, señalando iniciativas recientes y la necesidad de una mayor coordinación y ambición en la formulación de políticas para eliminar la contaminación por microplásticos para 2040.

**Palabras Claves**— Microplásticos, Contaminación, Políticas, Biodiversidad Marina, Salud Humana.

## 1. INTRODUCCIÓN

El final del siglo XX y el siglo XXI suelen ser denominados como la "era del plástico". Esto se debe a sus altos niveles de producción, determinados por sus numerosas aplicaciones beneficiosas gracias a su durabilidad, versatilidad y bajo coste de producción [1]. El plástico se utiliza en una amplia variedad de sectores, como el embalaje, la construcción, la industria textil y la automotriz. En el siglo XX, la producción mundial de plástico ya alcanzaba los 320 millones de toneladas al año, de las cuales más del 40% se destinaba a envases de un solo uso. En 2022, la producción mundial de plásticos alcanzó los 400.3 millones de toneladas, con Europa contribuyendo con 58.7 millones de toneladas. Sin embargo, precisamente por esta durabilidad y por su presencia en casi todos los ámbitos de la sociedad actual, la contaminación por plásticos se ha convertido en un problema global y ubicuo. Se estima que entre 1.15 y 2.41 millones de toneladas de desechos plásticos ingresan al océano desde los ríos cada año, transportando grandes cantidades de desechos terrestres [2].

Los microplásticos son partículas de plástico de menos de 5 mm, fabricadas así o derivadas de la descomposición de plásticos más grandes. Están presentes en todos los ambientes, con consecuencias devastadoras para los ecosistemas y la salud humana. Este problema se ha exacerbado por patrones de consumo impulsados por el consumismo, la moda rápida y el turismo, destacando la necesidad de abordar la problemática desde múltiples perspectivas.

El *fast-fashion*, caracterizado por ciclos de producción rápidos y precios bajos, ha incrementado el uso de fibras sintéticas como el poliéster o el nylon, que liberan microplásticos durante su uso y lavado. Además, el turismo intensifica la contaminación por microplásticos, como se

observó en Chiclana de la Frontera (Cádiz), donde la planta de tratamiento de aguas residuales (WWTP) ubicada en la zona turística fue altamente influenciada por la estacionalidad del turismo, aumentando la contaminación de las aguas residuales que llegan a la instalación durante el verano en comparación con el resto del año. En cuanto a la presencia de microplásticos, tras filtrarlos, cuantificarlos y caracterizarlos físicamente por microscopía óptica y químicamente por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (ATR-FTIR), se encontró que la WWTP de la ciudad no presentó diferencias significativas en la abundancia de microplásticos durante todo el año. Mientras tanto, la WWTP de la zona de la playa duplicó la presencia de microplásticos en el influente durante el verano en comparación con el resto del año. Además, en el efluente, la cantidad de microplásticos fue 17 veces mayor en las muestras de verano respecto a la concentración durante la temporada baja. Con respecto a la presencia de diferentes tipos de polímeros, se encontraron un total de 25 en las aguas residuales, mostrando la heterogeneidad de la composición de polímeros. Los polímeros más abundantes en el estudio fueron acrilatos, polietileno (PE) y poliamida (PA). [3]

Incidentes como el desastre ambiental en Galicia, donde la pérdida de 25 toneladas de gránulos de plástico del barco Toconao afectó 1498 km de costa, evidencian la dificultad de eliminar completamente los contaminantes plásticos ya que, a pesar de los esfuerzos de limpieza, no se logra eliminar el 100 % de los contaminantes [4].

Estas situaciones plantean serias preguntas sobre la sostenibilidad de nuestros hábitos de consumo y subraya la necesidad urgente de adoptar medidas efectivas para reducir su impacto. Esta revisión se centra en analizar la contaminación por microplásticos, explorando sus fuentes, distribución y efectos, con el objetivo de generar conciencia y promover acciones hacia un futuro más limpio y



sostenible.

## 2. PRESENCIA EN EL MEDIO AMBIENTE MARINO

### 2.1. Golfo de Cádiz

En el estudio realizado por Rivas-Mena *et al.* en 2024 [5], se analizó el contenido en microplásticos en los estómagos de caballa chirla atlántica (*Scomber colias*) del Golfo de Cádiz. Tras la disección de los estómagos de los individuos de caballa, se emplearon microscopía estereoscópica para la identificación visual de microplásticos y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) para verificar su origen sintético y composición polimérica. Se encontró que el 90.4 % de los individuos presentaban un promedio de 5.4 microplásticos por individuo en el contenido de sus estómagos, lo cual es similar a lo observado en regiones bajo una alta influencia antropogénica. Del total de elementos analizados, el 73.6 % se confirmaron como microplásticos. Los polímeros sintéticos más comunes encontrados en los estómagos de la caballa chirla atlántica fueron polipropileno (PP), PE y PA. Basándonos en las características de los polímeros identificados, es probable que las principales fuentes de estas partículas sean las plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTPs), las industrias plásticas y las redes y cuerdas de pesca.

### 2.2. Gaviotas en Galicia

En el estudio realizado por Senes *et al.* en 2023 [6] se recolectaron heces y bolitas regurgitadas de gaviota patiamarilla (*Larus michahellis*) en áreas naturales y se procesaron mediante digestión química y separación por densidad. Las partículas se fotografiaron, midieron y clasificaron según forma, color y tamaño. La identificación de polímeros se realizó mediante espectroscopía Raman. Se obtuvo un promedio de  $0.40 \pm 0.46$  partículas de microplásticos por excreción individual.

Los resultados muestran que la gaviota patiamarilla puede actuar como vector de microplásticos en la costa gallega. Con aproximadamente 3500 gaviotas en las Islas Cíes, se estima que depositan entre 1.4 y 17.6 millones de partículas de microplásticos al año. Considerando todas las islas del parque nacional, esta cifra aumenta a entre 4.4 y 54.4 millones de partículas anuales.

### 2.3. Impacto tóxico de los microplásticos en la vida marina

Los microplásticos representan una amenaza para la vida marina, ya que pueden ser ingeridos por organismos marinos, causando obstrucciones internas y daños físicos, pero también pueden actuar como vectores de otras sustancias tóxicas.

#### a. Efectos tóxicos sinérgicos

Los resultados del estudio de Bertucci *et al.* [7] sugieren que la combinación de clorpirifos (CPF), insecticida muy empleado en agricultura, y microplásticos a temperaturas de 24°C, tiene un efecto sinérgico, afectando la fertilidad y

el crecimiento, indicando que los microplásticos podrían aumentar la biodisponibilidad del CPF. Este hallazgo es relevante en el contexto del cambio climático, ya que la sensibilidad de las especies a estos contaminantes se ve aumentada por las condiciones estresantes, generando alteraciones y malformaciones.

#### b. Impacto de los antibióticos

La adsorción de antibióticos en microplásticos puede aumentar su bioacumulación en organismos acuáticos debido a dos procesos: el efecto de "caballo de Troya", donde los organismos ingieren microplásticos con antibióticos adsorbidos. Además, los microplásticos interfieren con el metabolismo de los antibióticos dentro del organismo, lo que resulta en una alteración del metabolismo. [8].

## 3. MICROPLÁSTICOS Y SALUD HUMANA

### 3.1. Inhalación e ingestión

Los seres humanos están expuestos a microplásticos a través de diversas vías, incluyendo la inhalación de aire en entornos interiores y exteriores, así como la ingesta de polvo, alimentos y bebidas. La inhalación contribuye significativamente a la dosis diaria tolerable (TDI), especialmente en espacios cerrados donde la concentración de microplásticos es más alta que en entornos al aire libre. En cuanto a la ingestión, según la WWF, se estima que ingerimos 5 g de plástico semanalmente (equivalente a una tarjeta de crédito), 21 g mensuales y 251 g anuales por persona. Estudios recientes han demostrado la presencia de microplásticos en muestras de aceites vegetales comerciales de Italia y España, utilizando la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier ( $\mu$ -FTIR). Estos aceites contenían cantidades variables de microplásticos, con un promedio de  $1140 \pm 350$  partículas por litro. Estos microplásticos, principalmente fragmentos de menos de 100  $\mu$ m, presentaban diversas composiciones de polímeros, como PE, PP, PET, PA y PTFE [9].

### 3.2. Biomonitoring

El biomonitoreo humano en sangre, orina, heces, leche materna, tejido pulmonar y placenta demuestra que los microplásticos pueden ingresar y acumularse en el cuerpo humano. Actualmente, no se dispone de datos comparativos sobre la concentración de microplásticos y sus efectos específicos en la salud, en parte debido a la dificultad de obtener datos in vivo. Sin embargo, estudios epidemiológicos que simulan el sistema digestivo y pruebas in vitro en células pulmonares sugieren una asociación entre la exposición a microplásticos y respuestas inflamatorias en los pulmones [10]. Además, al igual que ocurría con los organismos marinos, además de sus efectos directos, los microplásticos pueden adsorber otros contaminantes

agravando así su efecto tóxico también en la salud humana.

#### 4. POLÍTICAS

En marzo de 2022, los 193 Estados Miembros de la ONU acordaron desarrollar un instrumento internacional legalmente vinculante sobre la contaminación por plásticos, en respuesta a la creciente urgencia de mitigar sus múltiples consecuencias adversas, como se establece en la Resolución 5/14 del UNEA, titulada "Poner fin a la contaminación por plásticos: Hacia un instrumento internacional legalmente vinculante". Este instrumento busca abordar la preocupación por la "contaminación adicional por plásticos", que se refiere a la acumulación continua de plásticos en el medio ambiente a pesar de los esfuerzos actuales para reducir su uso y mejorar su gestión.

A pesar de un creciente sentido de urgencia para mitigar y prevenir las consecuencias adversas de la contaminación por plásticos, las políticas actuales no han logrado cambiar significativamente las tendencias en los flujos y la contaminación de plásticos.

Las iniciativas como la Coalición de Alta Ambición para Poner Fin a la Contaminación por Plásticos y el compromiso del G7 de reducir la contaminación por plásticos a cero para 2040 respaldan este objetivo. Además, se enfatiza la necesidad de promover la circularidad en la economía de los plásticos y de intensificar las acciones políticas y financieras para reducir la contaminación y mejorar la gestión de residuos plásticos.

#### 5. CONCLUSIONES

Frente a esta situación, es esencial impulsar y adoptar soluciones sostenibles que mitiguen este desafío.

La química verde y el uso de plásticos biodegradables representan enfoques prometedores para mitigar la contaminación plástica. La química verde se centra en diseñar productos y procesos que reducen o eliminan el uso y la generación de sustancias peligrosas, promoviendo la sostenibilidad. Por otro lado, los plásticos biodegradables ofrecen una alternativa viable a los plásticos convencionales, ya que se descomponen de manera más rápida y segura en el medio ambiente, reduciendo la acumulación de desechos plásticos.

Implementar políticas que fomenten la investigación y el desarrollo de estos materiales, junto con una mejor gestión de residuos y prácticas de consumo más responsables, es crucial para lograr un futuro más limpio y sostenible. La colaboración internacional y el compromiso de las industrias y los gobiernos son esenciales para avanzar en estas iniciativas y reducir el impacto de la contaminación por plásticos en nuestro planeta.

#### REFERENCIAS

[1] Geyer, R. (2020). Production, use, and fate of synthetic poly-

mers. En Elsevier eBooks (pp. 13-32).

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817880-5.00002-5>

- [2] Lebreton, L. C., Van Der Zwet, J., Damsteeg, J. W., Slat, B., Andrady, A., & Reisser, J. (2017). River plastic emissions to the world's oceans. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms15611>
- [3] Franco, A. A., Iglesias-Arroyo, D., Egea-Corbacho, Á., Martín-García, A. P., Quiroga, J. M., & Coello, M. D. (2023). Influence of tourism on microplastic contamination at wastewater treatment plants in the coastal municipality of Chiclana de la Frontera. *Science Of The Total Environment*, 900, 165573. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165573>
- [4] Vidal-Abad, A., Casal, M. A., Rey-Aguiño, J. M., Pichel-González, A., Solana-Muñoz, A., Poza-Nogueiras, V., Varela, Z., Galbán-Malagón, C., Ouro, P., & Fernández-Sanlés, A. (2024). Case report of plastic nurdles pollution in Galicia (NW Atlantic) following the Toconao's spill in December 2023: The VIEIRA Collaborative. *Marine Pollution Bulletin*, 203, 116442. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.116442>
- [5] Rivas-Mena, G., Sánchez-Guerrero-Hernández, M. J., Yeste, M. P., Ramos, F., & González-Ortegón, E. (2024). Microplastics in the stomach content of the commercial fish species *Scomber colias* in the Gulf of Cadiz, SW Europe. *Marine Pollution Bulletin*, 200, 116049. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.116049>
- [6] Senes, G. P., Barboza, L. G. A., Nunes, L. M., & Otero, X. L. (2023). Microplastics in feces and pellets from yellow-legged gull (*Larus michahellis*) in the Atlantic Islands National Park of Galicia (NW Spain). *Marine Pollution Bulletin*, 195, 115531. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.115531>
- [7] Bertucci, J. I., Veloso-Cerredelo, C., & Bellas, J. (2023). Global climate change increases the impact of pollutant mixtures in the model species *Paracentrotus lividus*. *Science Of The Total Environment*, 934, 164837. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164837>
- [8] Wang, Y., Yang, Y., Liu, X., Zhao, J., Liu, R., & Xing, B. (2021). Interaction of Microplastics with Antibiotics in Aquatic Environment: Distribution, Adsorption, and Toxicity. *Environmental Science & Technology*, 55(23), 15579-15595. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04509>
- [9] Ren, S., Xia, Y., Jin, X., Sun, D., Luo, D., Wei, W., Yang, Q., Ding, J., Lv, M., & Chen, L. (2024). Influence of microplastics on the availability of antibiotics in soils. *Science Of The Total Environment*, 924, 171514. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171514>
- [10] Barceló, D., Picó, Y., & Alfathan, A. H. (2023). Microplastics: Detection in human samples, cell line studies, and health impacts. *Environmental Toxicology And Pharmacology*, 101, 104204. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104204>
- [11] OECD. (2023). Towards Eliminating Plastic Pollution by 2040: A Policy Scenario Analysis. OECD Publishing.



**Cristina Aparicio Moreno** obtuvo el título de Biotecnóloga por la Universidad de Cádiz en 2020. Desde 2022 trabaja como Ayudante de Investigación en el Instituto de la Grasa (CSIC). Actualmente, cursa el primer curso del Máster en Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria de la Universidad Pablo de Olavide.

# Artrosis: diagnóstico y tratamiento

María Coll García

**Resumen**—La artrosis, u osteoartritis, es una artropatía muy frecuente en la población, a día de hoy, la sufren en torno al 70% de la población mayor de 50 años, y en muchos casos acaba por producir una incapacidad física. Es una enfermedad provocada por el desgaste de las articulaciones pero, también posee un componente inflamatorio. Para su diagnóstico hay que tener en cuenta tres características principales, las características clínicas, las características radiológicas y características histopatológicas, una vez examinadas dichas características se establece un diagnóstico particular para cada persona y se le aplica un tratamiento que, es el conjunto de tratamientos no farmacológicos, tratamientos farmacológicos y, en casos de artrosis muy avanzada, tratamientos quirúrgicos.

**Palabras Claves**— artrosis, osteoartritis, OA, diagnóstico, tratamiento, AINE, infiltraciones.

## 1. INTRODUCCIÓN

La artrosis, también conocida como osteoartritis, o por las siglas OA, es una enfermedad multifactorial, que afecta a las articulaciones diartrodiales. Al principio, se creía que solo estaba causada por un desgaste en las articulaciones por la pérdida de cartílago (condropatía) pero, actualmente se sabe que presenta un componente inflamatorio que provoca un incremento en la actividad de las quimiocinas y de las citoquinas en el tejido articular, que degenera la matriz del cartílago.[2],[3].

La artrosis, se clasifica en:

- ❖ **Artrosis primaria o idiopática.** Este tipo de artrosis afecta principalmente a la columna, trapeciometacarpiana, MCF (metacarpofalángica), IF (interfalángica), cadera, rodilla y 1º MTF (metatarsfalángica). Puede ser generalizada o localizada. La artrosis primaria generalizada es poliarticular, tiene un desarrollo precoz y una rápida evolución, mientras que la artrosis primaria localizada afecta a manos, rodillas y columna.

Dentro de este tipo de artrosis, encontramos una subclasificación:

- Erosiva o inflamatoria de IF: desarrollo rápido y progresivo de IF. Se caracteriza por marcados signos inflamatorios, gran destrucción articular y deformidad.
- Artrosis de rodillas y manos en mujeres obesas: puede haber factores genéticos asociados así como la gran influencia que tiene el sobrepeso.
- Artrosis de cadera en varones: presenta un comienzo precoz y acaba provocando un desgaste articular y una gran incapacidad.[2]

- ❖ **Artrosis secundaria.** Este tipo de artrosis puede ser provocado por enfermedades metabólicas, enfermedades endocrinas, artropatías cristalinas, enfermedades inflamatorias de mecanismo inmune, enfermedades óseas, disfunción articular interna, traumatismo y fracturas articulares, osteocondrosis o miscelanea. Así como determinadas actividades laborales que precisan el uso continuado de ciertas articulaciones. [2]

## 2. FACTORES DE RIESGO.

La artrosis, como se ha mencionado anteriormente, es una enfermedad multifactorial, por lo que su patogenia es muy diversa. Los factores más comunes son: el sexo, la edad, traumatismos, sobreutilización, obesidad y genética. [3]

- ❖ **Sexo.** Se ha apreciado en diversos estudios, que en hombres es mucho más frecuente que en mujeres, aunque estas presentan riesgo de padecer la enfermedad a partir de los 50 años. Se cree que esto ocurre por la falta de estrógenos, aunque esta relación es inconsecuente.[3]
- ❖ **Edad.** Las alteraciones morfológicas con la edad pueden deberse a la reducción en los condrocitos en mantenimiento y reparación articular debido a que disminuye su actividad mitótica y su síntesis. Además, la edad predispone la apoptosis de los condrocitos, debido a que con la edad aumenta la expresión de los genes proapoptóticos en el cartílago. Se estima que entre los 30 y los 70 años se pierde un 30% de la densidad en la cadera y un 5% en la rodilla. A parte de los condrocitos, la matriz cartilaginosa también tiene un papel fundamental en la enfermedad. Durante la artrosis, se produce una pérdida de la matriz del fémur y de la rótula debido a la pérdida de células, a la pérdida de actividad del factor de crecimiento, y de agua. Estos procesos

ocasionan un exceso de ROS (especies reactivas de oxígeno) que acaba provocando una lesión en el ADN del cartílago.[3]

- ❖ **Obesidad.** Se le da una gran importancia a esta enfermedad en relación a la artrosis, ya que un exceso de carga en las articulaciones puede provocar la aparición de esta enfermedad.

En estudios epidemiológicos realizados, se ha llegado a la conclusión de que las adipokinas (leptinas más conocidas) son el mayor enlace entre la artrosis y la obesidad. Las leptinas tienen actividad biológica en el controcito, que tiene un rol proinflamatorio y catabólico, estimulando la producción de MMPs (metaloproteinasas de la matriz extracelular), además, están asociadas a la diabetes por la producción de una alteración de los productos de la matriz extracelular.[4]

- ❖ **Factores genéticos.** Es una enfermedad poligénica y multifactorial.

Para la búsqueda de los genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, se han realizado estudios en gemelos, ya que permite estimar la heredabilidad de esta enfermedad. Durante la búsqueda, se han realizado estudios de ligamiento, de genes candidatos y de asociación de genoma completo, en este último se ha usado la tecnología de los GWAS, estudios de asociación de genoma completo. El problema de los estudios genéticos, es la gran heterogeneidad de genotipos, pero se han encontrado una serie de genes que parecen estar asociados, siendo el más destacado el gen GDF-5 (factor de diferenciación del crecimiento-5) y diversos locus, siendo los más importantes los locus 7q22.[1]

menciona anteriormente, comienza siendo un dolor intermitente que se resuelve de forma espontánea, pero, este se vuelve crónico a medida que avanza la enfermedad, presentando episodios de dolor agudo intercalado. Y, en el punto más avanzado de la enfermedad, el dolor es constante y severo, requiriendo intervenciones quirúrgicas.

- ❖ **Características radiológicas.** A través de la tecnología de rayos X, se puede observar una pérdida localizada del espacio articular, esclerosis en el hueso subcondral, una proliferación osteofítica, así como la aparición de quistes subcondrales.

- ❖ **Características histopatológicas.** Cuando se visualizan las zonas del tejido que se ven afectadas por el desarrollo de la enfermedad, se pueden apreciar áreas de degeneración del cartílago con pérdida de volumen y fragmentación, un grado variable de esclerosis subcondral con quistes y un aumento de la vascularización y fibrosis de la cápsula articular.

Las alteraciones radiológicas son la base para el diagnóstico de esta enfermedad, ya que es posible que haya pacientes con alteraciones radiológicas pero que no presenten ninguna manifestación clínica o que dichas manifestaciones procedan de otras enfermedades.

El Colegio Americano de Reumatología estableció los criterios de diagnóstico de la artrosis para las articulaciones más comunes. [2]

TABLA 1

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTROSIS

Articulación	Dolencia	Número de criterios para la diagnosis
Mano	-Engrosamiento de estructuras óseas de más de 2 de 10 articulaciones seleccionadas. -Engrosamiento de estructuras óseas de 2 o más IPDs (iliacas primitivas derechas). -Menos de 3 MCFs con tumefacción. -Deformidad de, al menos 1 de 10 articulaciones seleccionadas.	Al menos 3 criterios, acompañados de dolor en la mano.
Cadera	-VSG (velocidad de sedimentación globular)<20 mm/h. -Radiografía con osteofitos. -Radiografía con estrechamiento del espacio articular.	Al menos, dos criterios acompañados de dolor en la cadera.
Rodilla	-Edad>50 años. -Rigidez matutina de < 30 minutos. -Crepitación en la movilización activa de la rodilla. -Dolor a la palpación del hueso.	Al menos 3 criterios, acompañados de dolor de rodilla.

### 3. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la artrosis hay que tener en cuenta tres características:

- ❖ **Características clínicas.** Cuando se habla de características clínicas, se hace referencia a aquellas dolencias que pueden ser indicadoras del desarrollo de la enfermedad.

La enfermedad se suele iniciar con un dolor crónico que empeora con la realización de actividades pero mejora con el reposo. El dolor procede a la inflamación de estructuras periarticulares, a un aumento de la presión intraósea, a la alteración perióstica, a la sinovitis o a la contractura muscular.

En su etapa más avanzada se puede llegar a observar una rigidez articular, acompañada de una limitación funcional. Pero el signo más indicador de la enfermedad es la crepitación de la articulación.

Además, el dolor también presenta una progresión a lo largo de la enfermedad. Como se

-Engrosamiento de estructuras óseas en la exploración.  
-No aumento de temperatura cutánea en la rodilla

*Criterios del American College of Rheumatology [2]*

## 4. TRATAMIENTO

Para tratar la artrosis, no existe un tratamiento curativo, pero, se suele abordar desde el conjunto de tratamientos no farmacológicos, tratamientos farmacológicos y, si fuera necesario, con intervenciones quirúrgicas.

### 4.1. Tratamiento no farmacológico.

En el tratamiento no farmacológico de la enfermedad, se encuentra la educación sanitaria, la dieta o el ejercicio físico.

- ❖ **Información y educación sanitaria.** En este punto, lo que se desea es que el paciente sea consciente de todo lo que ocurre en cada momento, de los efectos secundarios que presentan los fármacos, de las diferentes alternativas que existen, así como de la evolución de la enfermedad.[5]
- ❖ **Ayudas ortopédicas.** Se puede recomendar el uso de muletas, bastones, vendajes y otros aparatos ortopédicos para corregir o minimizar el varo de artrosis de rodilla.[5]
- ❖ **Fisioterapia.**
  - **Modalidad activa.** Ejercicio físico para asegurar la potencia, elasticidad y resistencia con la unidad musculotendinosa periarticular. El problema reside en que no todos los pacientes experimentan un alivio, y la realización de ejercicio físico puede llegar a ser perjudicial en casos crónicos.[5],[6].
  - **Modalidad pasiva o medios físicos.** TENS (estimulación nerviosa transcutánea), la modalidad más usada es de alta o baja frecuencia ya que bloquea la transmisión de dolor conducido por las fibras A $\delta$  y C a nivel medular.

### 4.2. Tratamiento farmacológico.

En el tratamiento farmacológico, se encuentran los modificadores de acción rápida y los modificadores de acción lenta.

- ❖ **Fármacos modificadores de acción rápida.**
  - Analgésicos. El analgésico más utilizado es el paracetamol, ya que propone una mejora global y del dolor a corto plazo. Además de esto, la seguridad gastrointestinal del paracetamol es muy superior a la de los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), aunque ejerce un efecto inhibidor de las prostaglandinas a nivel cerebral, no así en

plaquetas ni mucosa gástrica, con un efecto gastrolesivo similar al placebo.

Como alternativa útil en el tratamiento del dolor moderado a intenso cuando no hay respuesta al paracetamol o AINE, se utilizan analgésicos opiáceos como el tramadol, la codeína y el fentanilo transdérmico. Pero presentan un efecto secundario que se ha de tener en cuenta, sobre todo en personas mayores, que es la sedación.[5]

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de ciclooxigenasa-2. Los AINE presentan un efecto analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiagregante. Se utilizan ampliamente en el tratamiento de procesos reumatológicos. La selección de un tipo de AINE u otro viene condicionada por el perfil de efectos secundarios que presenta, siendo los más frecuentes los relacionados con dolores y úlceras gastrointestinales.  
A su vez, la combinación de estos con inhibidores de ciclooxigenasas-2 presentan una mayor eficacia que el paracetamol, pero el problema viene cuando se ingieren durante largos períodos, ya que tienen un importante riesgo vascular y cerebral.[5],[6]
- ❖ **Fármacos modificadores de acción lenta.** Este grupo de fármacos, alivia los síntomas reparando el cartílago y evitando la progresión de la enfermedad. Los más usados son:
  - Sulfato de glucosamina. La glucosamina es un componente del ácido hialurónico. Su administración tiene un efecto beneficioso sobre el metabolismo del cartílago. Alivia el dolor y mejora la movilidad de las articulaciones artrósicas.
  - Condroitín sulfato. Es un componente de la mayoría de tejidos de los vertebrados. Su función es estimular la síntesis de proteoglicanos, ácido hialurónico y colágeno, disminuye la actividad catabólica de los condrocitos. Mejora el dolor y la función de las articulaciones artrósicas.
  - Diacereína. Tiene actividad antiinflamatoria por un mecanismo distinto al de los antiinflamatorios no esteroideos. Mejora el dolor y los signos inflamatorios en la artrosis. Está contraindicado en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.[8]
- ❖ **Fármacos usados en infiltración local.** La infiltración de rodilla es la que se realiza con mayor frecuencia ya que es la que mejor acceso presenta. Hay que tener cuidado con esta técnica ya que es posible que el tejido conectivo se atrofie y acelere el deterioro del cartílago. Los fármacos más usados en la infiltración son:
  - Infiltración con glucocorticoides. Presentan una eficacia en el alivio del dolor a corto plazo en la artrosis de rodilla, sin que se hayan encontrado indicadores clínicos de respuesta a las mismas.

Su utilización se hace en forma de ésteres en suspensión cristalina.

Actúan directamente sobre los receptores de esteroides nucleares que controlan la tasa de síntesis de ARNm (ARN mensajero) y proteínas. Se recomienda no superar tres infiltraciones al año en la misma localización.[7],[8].

- Infiltración con ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polisacárido presente en el cartílago y en el líquido sinovial. Disminuye la fricción, el dolor ocasionado con el movimiento, tiene un efecto regenerador en el cartílago, inhibe la liberación de ácido araquidónico, la producción de PGE2 (prostaglandina E2) estimulada por IL-1(interleucina-1), protege de los radicales libres y modula la adherencia, proliferación, migración y fagocitosis leucocitaria. Sus efectos secundarios incluyen inflamación articular local transitoria, casos aislados de sinovitis más severa y reacciones de anafilaxia.[6],[7].
- Infiltraciones con plasma rico en plaquetas (PRP). Se utiliza la fracción plasmática que contiene la porción plaquetaria, con diversos factores de crecimiento y regeneración tisular. Su uso a nivel articular como agente regenerador es nuevo, por lo que aún no hay muchos estudios, pero los resultados de los estudios realizados hasta el momento, concluyen que el PRP podría ser una modalidad a tener en cuenta en etapas iniciales de gonartrosis, sobre todo en adultos jóvenes.[7]

#### 4.3. Tratamiento quirúrgico.

Cuando se decide a realizar una intervención quirúrgica es porque la enfermedad se encuentra en estadios muy avanzados y no se ha obtenido respuesta con ninguno de los tratamientos previos. Existen diferentes tipos de intervención:

- ❖ **Denervaciones selectivas.** Se trata de una resección quirúrgica de las terminaciones sensitivas selectivas para eliminar el dolor.
- ❖ **Lavado y desbridamiento artroscópico.** Se elimina la enzima del líquido sinovial mediante artroscopia o aguja con la finalidad de mejorar los síntomas del dolor, y se puede completar con desbridamiento quirúrgico de adherencias, extirpación de osteofitos y cuerpos libres articulares.
- ❖ **Osteotomías.** Se pretende corregir las desviaciones del eje articular y evitar la sobrecarga de la articulación con el fin de aliviar el dolor y prevenir el de la artrosis. Se suele realizar en individuos jóvenes que padecen artrosis de rodilla leve-moderada.
- ❖ **Recambio articular.** Es un tratamiento recomendado en pacientes mayores de 65 años. Consiste en la sustitución parcial o total de la

articulación por una prótesis. Los resultados son buenos o excelentes para el dolor y la función.

- ❖ **Artrodesis.** Se realiza la fijación de la articulación cuando la articulación está destruida y no puede ser reparada o sustituida por una prótesis.
- ❖ **Injertos.** Se realizan injertos de cartílago autólogo, es decir, de cartílago cuyas células implantadas provienen de su cuerpo, con el fin de evitar el rechazo.[6],[8].

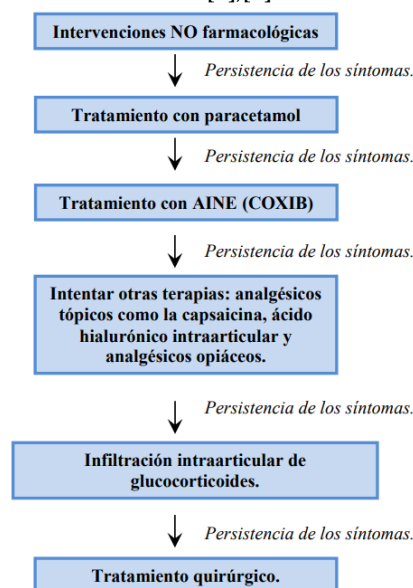


Fig. 1. Algoritmo del tratamiento de la artrosis.

## 5. FUTURO DE LA ARTROSIS.

Aún se carece de mucha información sobre esta enfermedad, sobre todo en campos como el de la genética, aunque en los últimos años haya experimentado un notable progreso se conocen muy pocos genes implicados en la enfermedad en comparación con otras enfermedades. Para ampliar el conocimiento en este campo, se han propuesto una serie de estrategias como la re-secuenciación genómica para la búsqueda de variantes en el número de copias de un gen, extraer información de un GWAS realizado mediante un metaanálisis, u obtener asociaciones independientes combinadas estadísticamente de los SNPs (single nucleotid polymorphism) (Análisis Basado en Genes).

Además, se están buscando nuevos tratamientos entre los que se encuentran el uso de anticuerpos monoclonales (tanezumab) que actúa a través de una proteína llamada factor de crecimiento nervioso que se adhiere a las neuronas sensoriales, de tal forma que impide la transmisión de señales de dolor al cerebro. Ha sido probado en EEUU. Sus reacciones adversas se producen en un porcentaje mínimo entre los pacientes en estudio. O, mediante el uso de resonancia magnética terapéutica, que se basa en aplicar un campo magnético de magnitud similar al producido por las células, en función de la frecuencia de inducción que se aplique entraran determinadas partículas en resonancia, aliviando de este

modo el dolor de las estructuras.

## 6. CONCLUSIONES.

A lo largo de este artículo de revisión, se ha podido entender la evolución de la enfermedad y las distintas formas de llegar a diagnosticarla, así como los tratamientos que se emplean para aliviar los dolores y mejorar la sintomatología a lo largo de la enfermedad. También se han podido observar las nuevas rutas que se están tomando en el campo de la investigación para obtener nuevos fármacos y conocer más a fondo la enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia por la confiada depositada en este artículo, a mis amigos por leerlo y a mis profesoras por darme la oportunidad de poder realizar un trabajo como este para ampliar mi currículum.

## REFERENCIAS

- [1] Rodríguez-Fontenla, C., & González, A. (2015). Genética de la artrosis. *Reumatología Clínica*, 11(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.05.004>
- [2] Reumatología, S. E. de. (2010). Artrosis, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. In *Google Books*. Ed. Médica Panamericana. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=NsvsJ0OkXocC&oi=fnd&pg=PA3&dq=artrosis&ots=zmbVYG5JVH&sig=rN4MJ2LQvrSIRpDohxmp7zQu9TA#v=onepage&q=artrosis&f=false>
- [3] Martín, M. M. S. (2013). Artrosis. Etiopatogenia y tratamiento. *Anales de La Real Academia de Medicina Y Cirugía de Valladolid*, 50, 181–201. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4820759>
- [4] Wainstein G., E. (2014). Patogénesis de la artrosis. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(5), 723–727. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70098-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70098-7)
- [5] Garriga, M. (2022). Tratamiento de la artrosis. *Revista Clínica Electrónica En Atención Primaria*, 11, 0001-5. <https://ddd.uab.cat/record/98779>
- [6] Martín, M. M. S. (2013). Artrosis. Etiopatogenia y tratamiento. *Anales de La Real Academia de Medicina Y Cirugía de Valladolid*, 50(50), 181–201. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4820759>
- [7] Benítez Pareja, D., Benítez Pareja, P., & Torres Morera, L. M. (2016). Tratamiento farmacológico invasivo articular en la artrosis. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 23(2), 88–92. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462016000200006&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462016000200006&script=sci_arttext&tlng=pt)
- [8] Herrero Labarra, P., & Herrero Labarra, P. (2017, February 1). *Tratamiento de la artrosis. Nuevas terapias en investigación adherencia*. Eprints.ucm.es. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/54712/>



**María Coll García.** Estudiante del grado de biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

# Fármacos contra la obesidad. Semaglutida

Daniel Fernández Cabrera

**Resumen**—En la actualidad, existen una gran variedad de fármacos en el mercado para el tratamiento de la obesidad, complementarios a una dieta adecuada y al ejercicio físico. La inmensa mayoría de estos fármacos tienen esta función debido a que presentan una gran similitud en su estructura con el péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1, provocando la pérdida de apetito, una de las principales barreras que se encuentran las personas con obesidad, que en muchas ocasiones deben pasar por una dieta estricta para perder peso. El desarrollo de estos fármacos se antoja crucial, pues esta condición provoca graves problemas en el organismo, como enfermedades cardiovasculares, cáncer, ictus o diabetes tipo 2 entre otras, y su incidencia entre la población mundial ha ido en aumento en los últimos años. Entre estos fármacos que se han desarrollado se encuentra la semaglutida, siendo el más vendido a nivel mundial actualmente.

**Palabras Claves**— Agonistas, Análogos, GLP-1, Glucagón, Insulina, Obesidad, Receptor del GLP-1.



## 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada uno de los mayores problemas de salud pública, ya que es la quinta causa de muerte más importante del mundo, siendo causante de enfermedades como cáncer, diabetes y diversas enfermedades cardiovasculares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que “la causa fundamental de la obesidad y el sobrepeso es un desbalance energético entre calorías consumidas y calorías gastadas”. Teniendo en cuenta esto, los investigadores estiman que el número de personas adultas en el mundo con obesidad alcanzó los 641 millones en 2014, una cifra unas cinco veces mayor que en el año 1975 [1].

Además, se estima que cada año mueren unos 2,8 millones de adultos como consecuencia de enfermedades derivadas del sobrepeso o la obesidad, siendo causante de entre el 7 % y el 41 % de distintos tipos de cáncer, del 23 % de los casos de cardiopatía isquémica y del 44 % de los casos de diabetes [2].

Es por esto que el desarrollo de fármacos y tratamientos para esta condición es fundamental para evitar mayores problemas de salud pública en el futuro, pues si se continúa a este ritmo, la OMS estima que en el año 2030 un 30 % de las muertes en el mundo estarán causadas por enfermedades provocadas por diferentes estilos de vida, entre ellas las causadas por obesidad o sobrepeso por llevar un estilo de vida sedentario [1].

Es con respecto a estos fármacos frente la obesidad donde entra la semaglutida, el más vendido actualmente y que mejores resultados ha dado.

## 2. FÁRMACOS FRENTE A LA OBESIDAD. HISTORIA, VENTAS Y EFECTOS GENERALES

### 2.1. Historia

Estos fármacos tienen una historia relativamente reciente, pues sus orígenes se remontan al siglo XX, durante el cual ya se utilizaron distintos fármacos para tratar la obesidad sin realizar estudios que comprobaran su eficacia o sus posibles efectos secundarios. Debido a esto, múltiples fármacos fueron retirados del mercado, como por ejemplo el dinitrofenol o las anfetaminas, de los cuáles se desconocían los graves efectos secundarios derivados de su uso.

Entre 1990 y 2010 se comercializaron en Estados Unidos y Europa tres fármacos para el tratamiento de la obesidad: la sibutramina, el orlistat y el rimonamant, siendo el primero y el último también retirados del mercado debido a sus efectos adversos graves.

Finalmente, durante esta última década han aparecido más fármacos que, estos sí, son seguros y no presentan ningún efecto secundario grave, como pueden ser la lorcaserina, la liraglutida, la semaglutida o más recientemente la tirzepatida [3].

Estos fármacos más recientes han sido diseñados y son comercializados gracias al descubrimiento de diferentes hormonas relacionadas con el metabolismo, como el GLP-1 o el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), como se puede ver en la figura 1, además de la autorización de diferentes fármacos a lo largo de los años [4].



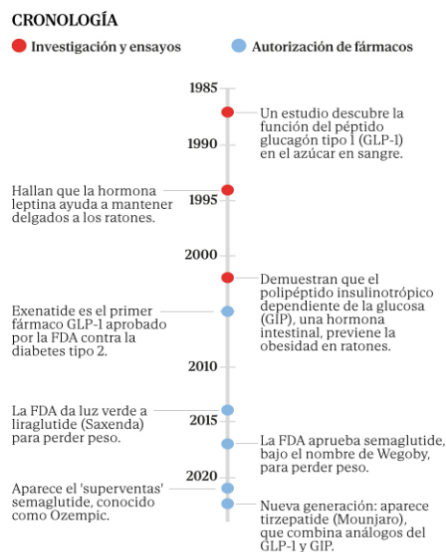


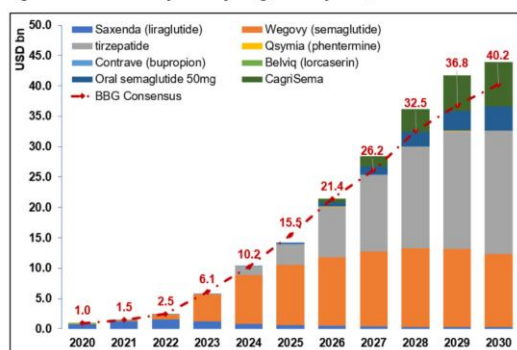
Fig. 1. Cronología de los fármacos frente la obesidad [4]

## 2.2. Ventas

En cuanto a las ventas de estos fármacos, estas han ido en aumento en los años recientes debido a la aparición de algunos fármacos como la liraglutida o la semaglutida, ambos producidos y comercializados por la farmacéutica danesa Novo Nordisk. De hecho, la venta de estos medicamentos le ha conferido a la empresa un aumento en las ventas de más de un 30 %, y un aumento de más de un 40 % del beneficio operativo, provocando que se dispare el valor de sus acciones en bolsa [5].

En 2022 el valor de las ventas de fármacos para el tratamiento de la obesidad fue de unos 2,5 billones (2500 millones) de dólares estadounidenses, mientras que se espera que alcancen los 40 billones en el año 2030, lo cuál habla del gran futuro que se estima que tengan este tipo de fármacos, como se puede ver en la figura 2 [6].

Figure 12: Global Obesity Sales by Drug (Risk Adjusted)



Source: Consensus Estimates (MODL<GO), Bloomberg Intelligence

Fig. 2. Previsión del valor de la venta de fármacos contra la obesidad para el año 2030 [6]

## 2.3. Efectos Generales

Todos los fármacos centrados en el tratamiento de la obesidad comercializados actualmente, tienen una estructura análoga al GLP-1 de forma que son capaces de interactuar con el receptor del GLP-1 (GLP-1R), desencadenando las respuestas características que produce la acción de esta hormona, las cuáles se pueden ver de forma general en la figura 3, destacando una mayor secreción de insulina (por ello muchos de ellos también se usan como fármacos para tratar la diabetes), una menor secreción de glucagón o la reducción del apetito.

Además de ser análogos del GLP-1, algunos fármacos también pueden poseer una estructura que les permita realizar la función de otras hormonas diferentes, también relacionadas con el metabolismo, como el agonista del agonismo del glucagón, la amilina o, especialmente importante, el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), siendo este el caso de la tirzepatida, uno de los fármacos más prometedores para el tratamiento de la obesidad. Por tanto, dependiendo de la estructura que tenga el fármaco tendrá la función de distintas hormonas, modificando sus efectos sobre el organismo y sobre la disminución del peso, como se puede observar en la figura 4 [4].

### CÓMO ACTÚA EL GLUCAGÓN TIPO I (Y LOS ANÁLOGOS)

Mecanismo de acción: enlentece el vaciado gástrico, suprime la secreción de glucagón y aumenta la secreción de insulina.

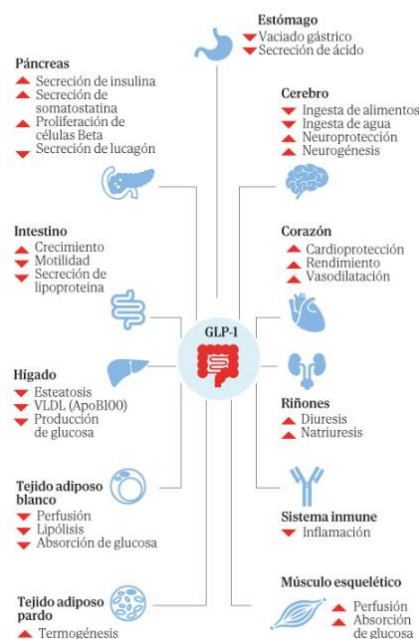


Fig. 3. Efectos del GLP-1 y sus análogos en el organismo [4]

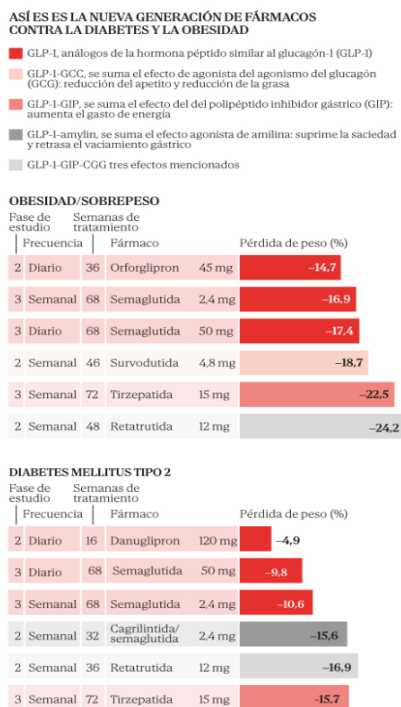


Fig. 4. Fármacos contra la obesidad, analogía con hormonas y efectos sobre el peso [4]

### 3. SEMAGLUTIDA COMO FÁRMACO

#### 3.1. Estructura

La semaglutida es un péptido de 37 aminoácidos y un ácido graso como cadena lateral, análogo estructural del GLP-1 (presenta una homología del 94% en su secuencia), presentando ciertas diferencias estructurales con este, pues la semaglutida posee los aminoácidos en posición 8 y 34 reemplazados por ácido  $\alpha$ -aminobutírico y arginina respectivamente, teniendo además el residuo Lys-26 acetilado con ácido esteárico. Además también es análogo estructural de otro fármaco contra la obesidad fabricado por también por la farmacéutica Novo Nordisk, la liraglutida, que presenta una mayor afinidad por el GLP-1R, sin embargo, esto lo compensa la semaglutida con una mayor afinidad por la seroalbúmina, aportándole mejor resistencia frente a la degradación metabólica, siendo por ello el fármaco para el tratamiento de la obesidad más vendido actualmente [7].

#### 3.2. Farmacocinética

Entrando en la farmacocinética de la semaglutida, hay que destacar que existen en el mercado dos formas de administración de este fármaco, en forma de comprimido, por vía oral (nombre comercial Rybelsus), y en forma de solución

inyectable, por vía subcutánea (nombre comercial Ozempic).

En el caso de la administración por vía oral, estudios han considerado que la biodisponibilidad absoluta es muy baja, alrededor del 1%, aunque con una alta variabilidad entre los diferentes individuos con los que se hicieron estos estudios. Todo lo contrario sucede con la administración subcutánea del fármaco, donde la biodisponibilidad absoluta se ha estimado que se encuentra alrededor del 89%.

Ambas formas de administración presentan diferencias obvias en su absorción, ya que la semaglutida en comprimidos se absorbe principalmente en el estómago, mientras que en el caso de la administración subcutánea el fármaco pasa a la sangre de una forma más directa, con mayor facilidad. Esto hace que la forma en comprimido de la semaglutida tenga un mayor contenido en este compuesto que la forma inyectable. Las dosis en forma de comprimido van desde los 3 hasta los 14 miligramos de semaglutida por comprimido, mientras que en forma de inyección van desde los 0,25 hasta los 2,4 miligramos de semaglutida.

Una vez en la sangre, su distribución por los tejidos y órganos es exactamente la misma en ambos casos, aunque se ha encontrado una ligera diferencia entre los volúmenes de distribución, siendo el volumen de distribución de la forma en comprimido de 8 L y el de la forma inyectable 12,5 L.

Con respecto a la biotransformación del fármaco, la semaglutida es metabolizada mediante proteólisis de su esqueleto peptídico y beta-oxidación del ácido graso que tiene como cadena lateral. Se piensa que una de las enzimas que podrían participar es la endopeptidasa neutra.

Finalmente, la eliminación del fármaco tiene lugar a través de la orina y de las heces, excretándose 2/3 de los productos derivados de la semaglutida por la orina y 1/3 por las heces. La cantidad de semaglutida que se ha determinado que se excreta de forma intacta es de un 3% de la dosis administrada [8], [9].

#### 3.3. Efectos adversos

Entre los principales efectos adversos asociados al consumo de la semaglutida podemos encontrar: reacciones adversas gastrointestinales (como vómitos o fatiga), que pueden llegar a provocar deshidratación y en consecuencia deterioro renal, pancreatitis aguda, potencial riesgo de hipoglucemia o un aumento del riesgo de padecer complicaciones en pacientes con retinopatía diabética [8], [9]. También puede provocar otros efectos secundarios menos graves como dolor de cabeza o mareos.

#### 4. ACCIÓN DE LA SEMAGLUTIDA EN EL ORGANISMO

Los GLP-1R se expresan en diversas partes del cuerpo, como en el páncreas, el cerebro, el corazón, el sistema vascular, el inmune o los riñones, lo que hace que los fármacos agonistas al GLP-1 (GLP-1A) provoquen una amplia cantidad de respuestas en el organismo como se puede observar en la figura 3. Este es el caso de la semaglutida, que únicamente presenta analogía estructural con el GLP-1, al contrario que otros fármacos como la tirzepatida que sí que presenta analogía con otras hormonas como el GIP.

Sabiendo esto, desarrollaré como afectan tanto el GLP-1 como sus análogos (caso de la semaglutida), en la regulación del apetito, que es la función que nos incumbe.

##### 4.1. Efectos de los agonistas del receptor del GLP-1 (GLP-1RAs) sobre el apetito, la saciedad y el hambre

De forma natural, el GLP-1 se produce como resultado del procesamiento del proglucagón, y es liberado por las células L del intestino, las células alfa del páncreas y por las neuronas del núcleo del tracto solitario (núcleo sensorial de la médula espinal donde entra información de diferentes tipos, entre ellos del tipo visceral, relacionado con la digestión [10]) como respuesta a la ingesta energética, provocando diferentes efectos fisiológicos, entre ellos el retraso en el vaciado gástrico, alargándose por tanto el tiempo que los alimentos se mantienen en el estómago.

En el sistema nervioso central podemos encontrar receptores del GLP-1 (GLP-1R) en el hipotálamo, interviniendo estos en la regulación de la ingesta de alimentos, pues van a controlar el apetito, reduciendo la sensación de hambre y aumentando la sensación de saciedad. Esta reducción del hambre se encuentra relacionada con un aumento en la conectividad entre el núcleo del tracto solitario con el tálamo y el hipotálamo. Se ha demostrado, que tanto el GLP-1 como los fármacos análogos a este son capaces de unirse a los GLP-1R de ciertas neuronas en el núcleo arcuato del hipocampo, concretamente a los de las neuronas productoras de proopiomelanocortina y las productoras del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (neuronas POMC/CART), provocando la estimulación de estas neuronas (que de forma normal solo se activan en condiciones de saciedad, cuando son altos los niveles de GLP-1), las cuáles liberan POMC y CART respectivamente, moléculas que actúan como señal de saciedad. También el GLP-1 y sus análogos son capaces de inhibir indirectamente la producción y liberación del neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el agutí (AgRP), cuyas funciones

son completamente contrarias a la de la POMC y el CART, ya que estimulan la sensación de hambre [11], [12].

Concretamente, la secreción del neuropéptido Y se da por parte de las neuronas catecolaminérgicas y está muy ligada a la secreción de las catecolaminas por parte de estas en respuesta a situaciones de estrés prolongado, creyéndose que ejercen un papel fundamental en la ganancia de grasa por dieta o exposición a estas situaciones estresantes. La influencia del neuropéptido Y en este último caso se ha demostrado mediante estudios en ratones, donde aquellos que poseían los genes de síntesis de este neuropéptido y eran sometidos a situaciones de estrés prolongado sufrían un aumento de peso, mientras que aquellos que tenían mutados estos genes y no podían sintetizar el neuropéptido no sufrían un aumento de peso cuando se les exponía a situaciones de estrés prolongadas [13].

En el caso del AgRP, este es secretado por neuronas especializadas para ello, neuronas AgRP, las cuáles responden a señales correspondientes a la falta de alimento, y cuya actividad provoca las conductas características de esta carencia de comida, como pueden ser el olfateo o exploración visual en busca de alimento para ingerir. Todo esto también ha sido descubierto y comprobado mediante experimentación con ratones, donde han colocado ratones en ayunas y se ha observado que en ese momento la actividad de las neuronas AgRP era muy alta en comparación con los momentos en los que los ratones ya habían detectado alimento para consumir o cuando este ya se había consumido y por tanto el animal estaba saciado, donde la actividad de estas neuronas ya era bastante más baja en comparación con la etapa inicial de ayuno, como se puede ver en el esquema de la figura 5 [14].

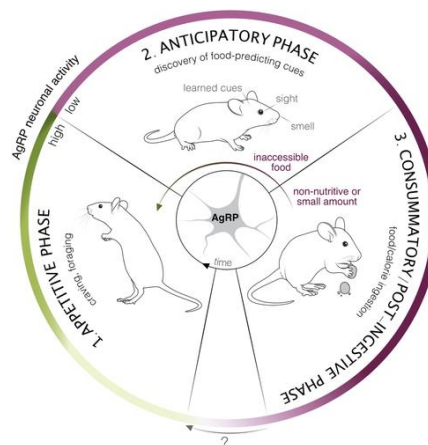


Fig. 5. Actividad de las neuronas AgRP en ratones en ayuno, en el descubrimiento de comida y en el consumo de comida [14]

Este es el motivo por el que la acción del GLP-1 y sus análogos producen sensación de saciedad y disminuyen la de hambre y sus conductas relacionadas, además de producir una disminución en la preferencia de consumo de comidas altamente calóricas, como pueden ser por ejemplo las grasas.

Todos estos efectos en el sistema nervioso central, los cuáles se pueden observar resumidamente en la figura 6, hacen que tanto la semaglutida como otros fármacos para el tratamiento de la obesidad se basen especialmente en la estructura del GLP-1 para ser diseñados, provocando que tengan unos resultados tan buenos.

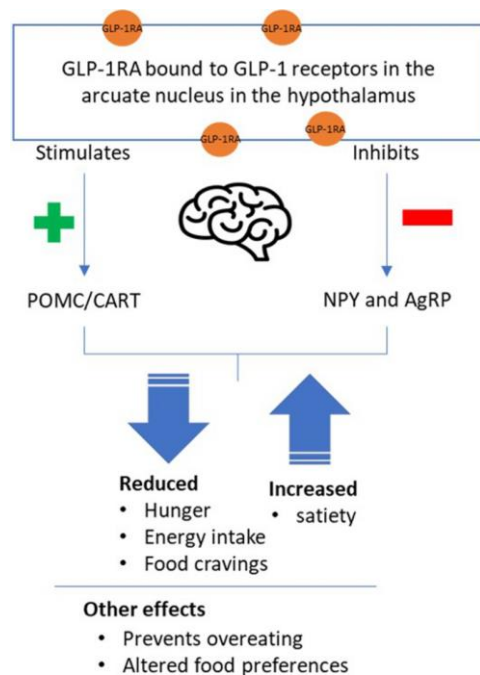


Fig. 6. Acción del GLP-1 y sus agonistas en el sistema nervioso central [12]

#### 4.2. Pérdida de peso por semaglutida

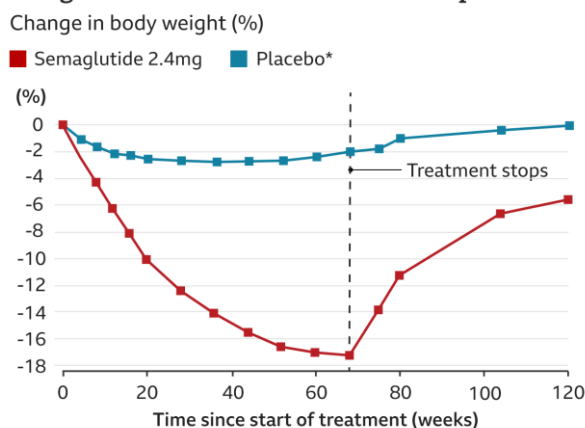
La pérdida de peso por acción de la semaglutida depende, al igual que la mayoría de fármacos, de la dosis que sea administrada. La dosis que es más típicamente administrada es la inyectable de 2,4 miligramos, administrada una vez a la semana.

El efecto de este tratamiento con semaglutida ha sido analizado en diversos estudios, entre los que se encuentra uno reciente, realizado a unos 2000 adultos obesos que se dividieron en dos grupos. A uno de los grupos se le administró una inyección semanal de semaglutida de 2,4 miligramos junto a dieta, mientras que en el otro únicamente cambiaron su estilo de vida y alimentación, pero sin que se les administrara la semaglutida, únicamente un placebo.

Los resultados obtenidos en este experimento fueron positivos, pues de aquellos participantes a los que se les administró semaglutida, la mitad de ellos perdió un 15 % de peso, y cerca de un tercio perdió un 20 %, mientras que en el caso de aquellos participantes a los que no se les administró el fármaco se registró una pérdida de peso media del 2,4%, un valor bastante inferior. Además, estudios posteriores han obtenido unos resultados similares, por lo que se confirma que este es el efecto aproximado que tiene este tratamiento con semaglutida sobre el peso.

Sin embargo, los estudios también han concluido que aquellos participantes a los que se les administró el fármaco tienden a recuperar este peso perdido (efecto rebote), como se puede ver en la figura 7 [15], lo que posiblemente se deba a la falta de continuidad en la dieta y el estilo saludable de vida tras los ensayos, por lo que es necesario que los hábitos saludables se mantengan en el tiempo tras el consumo del fármaco si queremos conservar los resultados obtenidos por el uso del mismo [16].

#### Weight returns when treatment stops



\*Includes diet and exercise

Source: Diabetes, Obesity and Metabolism

B B C

Fig. 7. Cambio en el porcentaje de peso corporal durante el uso de la semaglutida o el placebo y tras la finalización del uso de estos [15]

#### 5. CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto a lo largo de este artículo, ha quedado evidenciado el gran problema que supone la obesidad y el sobrepeso en la salud, siendo uno de los principales temores para la salud mundial en los próximos años. Sin embargo, el desarrollo de fármacos contra la obesidad ha obtenido grandes resultados, brindando la esperanza de que esta condición y las enfermedades que conlleva pueden ser solucionadas, todo ello acompañado de una mejora en la calidad de vida de millones de personas en

todo el mundo. Se estima que, siguiendo en esta línea, estos fármacos se sigan desarrollando y mejorando, aportando unos resultados todavía mejores con una menor cantidad de efectos adversos, para que la calidad de vida de las personas que los consuman sea todavía mejor.

## REFERENCIAS

- [1] Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021 Sep;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34426171.
- [2] Pina-Vaz, E; Carvalho, D (2015 Jul). «Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes». *Hormones (Athens)* 14 (3): 358-69. PMID 26188221. doi:10.14310/horm.2002.1571
- [3] Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler.* 2017 Nov-Dec;29(6):256-264. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2017.06.002. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28935287.
- [4] <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/11/06/6547d51de85ecef538b4579.html>
- [5] <https://www.libremercado.com/2023-10-26/el-farmaco-contra-la-obesidad-que-ya-asusta-a-los-supermercados-los-clientes-compran-menos-y-con-menos-calorias-7061199/>
- [6] <https://www.investmenttakes.com/p/pricing-in-the-end-of-obesity>
- [7] <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=structure&ligandId=9724>
- [8] [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171251005/FT\\_1171251005.html#5](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171251005/FT_1171251005.html#5)
- [9] [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT\\_1201430008.html#5](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT_1201430008.html#5)
- [10] [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2541/#:~:text=The%20nucleus%20of%20the%20solitary%20tract%20\(NST\)%20is%20a%20major,information%20%5B1%2C%5D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2541/#:~:text=The%20nucleus%20of%20the%20solitary%20tract%20(NST)%20is%20a%20major,information%20%5B1%2C%5D)
- [11] Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2022 Jan 15;915:174611. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174611. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34798121.
- [12] Ard, J., Fitch, A., Fruh, S. et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* 38, 2821–2839 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
- [13] Laura H. Vähätalo, Suvi T. Ruohonen, Liisa Ailanen, Eriika Savontaus, Neuropeptide Y in noradrenergic neurons induces obesity in transgenic mouse models, *Neuropeptides*, Volume 55, 2016, Pages 31-37, ISSN 0143-4179, <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.11.088>.
- [14] Gouveia A, de Oliveira Beleza R, Steculorum SM. AgRP neuronal activity across feeding-related behaviours. *Eur J Neurosci.* 2021

Nov;54(10):7458-7475. doi: 10.1111/ejn.15498. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34655481.

[15] <https://www.bbc.com/news/health-64677915>

[16] <https://www.uclahealth.org/news/semaglutide-weight-loss-what-you-need-know#:~:text=After%2068%20weeks%2C%20half%20of,students%20have%20shown%20similar%20results>



**Daniel Fernández Cabrera.** Estudiante de tercer curso del grado de Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide

# Amenorrea Hipotalámica: ¿Qué hay detrás de la pérdida de la menstruación?

María Alcaide Beltrán

**Resumen**— La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es una enfermedad de diagnóstico por exclusión que consiste en la pérdida del ciclo menstrual en mujeres que ya han menstruado anteriormente, a menudo jóvenes. Sus causas y consecuencias pueden afectar a la salud de la mujer, así como la falta de tratamientos específicos.

**Palabras Claves**— Amenorrea hipotalámica, Estrógeno, Hormonas, Menstruación, Hipotálamo.

## 1. INTRODUCCIÓN

El término Amenorrea significa A(sin)-me(mentrua)l-rrrea(fluj), es decir, pérdida del ciclo menstrual. Se pueden distinguir dos tipos:

1. Amenorrea primaria: ausencia del ciclo menstrual en mujeres que no han menstruado nunca de forma natural (antes de los 16 años).
2. Amenorrea secundaria: ausencia de 3 o más ciclos menstruales en mujeres que ya han menstruado previamente.

En este artículo nos centraremos en un tipo de amenorrea secundaria, la amenorrea hipotalámica funcional (AHF), la cual es diagnosticada cuando hay ausencia de periodo durante al menos 3 meses [1]. Atendiendo a la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva, la AHF es la responsable de entre el 20% y el 35% de los casos de amenorrea secundaria. Afecta a aproximadamente 17,4 millones de mujeres en el rango de 18 a 44 años de edad en todo el mundo [2].

## 2. CAUSAS

En condiciones normales, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual estimula a la hipófisis para que sintetice y secrete la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Gracias a estas hormonas, las células de la granulosa del ovario reciben la señal para producir estradiol, que participa en el aumento del grosor del endometrio, produciéndose la menstruación.

En el caso de sufrir AHF, como podemos observar en la Figura 1, ocurre una supresión de la liberación de la GnRH en el eje hipotalámico-pituitario-ovárico y, por tanto, de las demás hormonas necesarias para el proceso. Como consecuencia, hay una deficiencia de estrógenos, por lo que el ovario no estimula a los folículos ni se liberan óvulos para su fertilización. En adición, debido también a las bajas concentraciones de estradiol y progesterona, no se produce un engrosamiento de la mucosa del endometrio. Por ello, la amenorrea hipotalámica se considera un hipogonadismo hipogonadotrópico, es decir, una afección a la producción de hormonas debido a problemas en el hipo-

tálamo e hipófisis [2] [3].

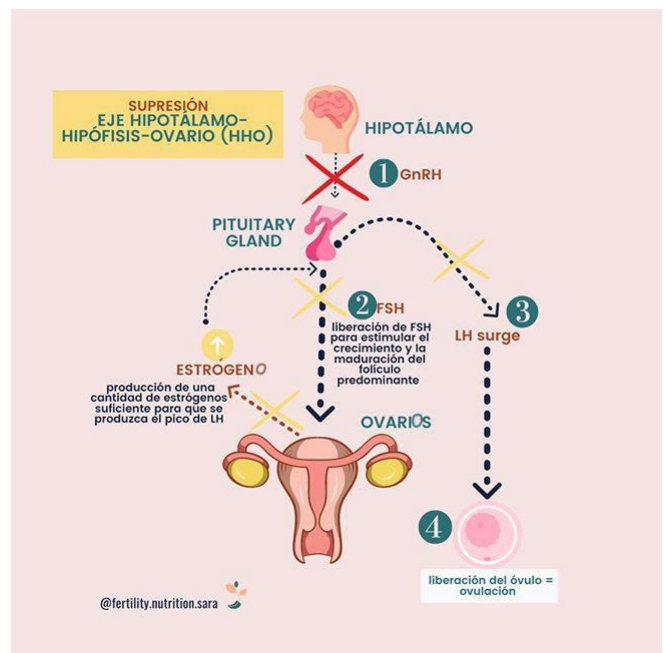


Fig.1 Supresión eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico [1]

Las principales causas de la AHF, son:

Un bajo aporte calórico en la dieta o pérdida de peso, que en la mayoría de los casos se debe a trastornos alimenticios. La falta de energía es manejada por el cuerpo de forma que minimiza el gasto energético restringiendo otras funciones, en este caso la menstruación, que es un proceso para el que se requiere mucha energía. También influye la falta de macro y micronutrientes, minerales y vitaminas, esenciales para el metabolismo.

Otra causa relacionada con la falta de reservas energéticas es un exceso de actividad deportiva. A menudo, la AHF se origina por ambas causas simultáneamente. Un exceso de gasto energético en comparación con la energía aportada por la dieta provoca niveles muy bajos de energía disponible (EA) para el organismo (Figura 2) [4].

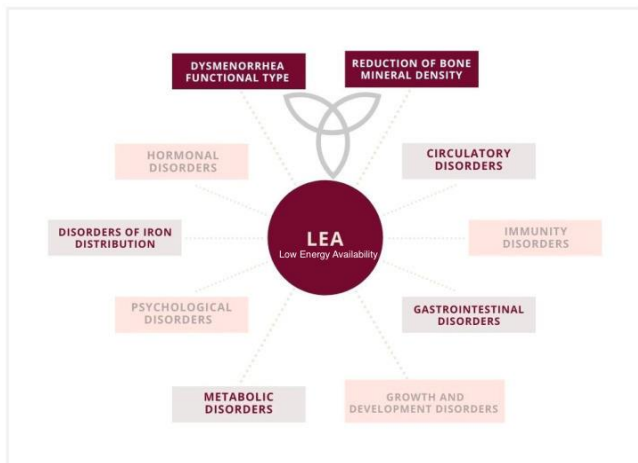


Fig 2. Factores causantes de la baja disponibilidad de energía

El estrés es otra de las principales causas de AHF. Hay estudios que demuestran que el estrés altera la red neuronal de la hormona GnRH, afectando a su función. Este factor es bidireccional, ya que, las mujeres que sufren AHF, a menudo se sienten más estresadas por este hecho y sufren problemas psicológicos por la falta de menstruación [2].

### 3. CONSECUENCIAS

La AHF tiene como consecuencia el hipoestrogenismo (disminución en los niveles de estrógenos en el cuerpo), lo cual puede llevar a sufrir serios problemas, debido a la gran importancia que tiene esta hormona en el cuerpo de las mujeres. A continuación, observamos una tabla con las principales funciones del estrógeno [5]:

Aparición de los caracteres sexuales femeninos	Regulación de la síntesis de proteínas
Maduración de los órganos reproductores (vagina, útero y trompas de Falopio)	Fortalecimiento de los huesos (impide pérdida de calcio)
Desarrollo de los pechos	Mejora del aspecto de la piel (formación de colágeno y regeneración de la dermis)
Aparición de vello	Metabolismo de las grasas: estimulación producción de HDL (lipoproteínas de alta densidad, "colesterol bueno")
Aparición del ciclo menstrual	Comportamiento emocional

#### 3.1 Enfermedades cardiovasculares

Las mujeres menopáusicas y premenopáusicas, debido a dicha falta de estrógenos tienen más riesgo de sufrir en-

fermedades cardiovasculares. Esto es debido a que el estrógeno, al producir óxido nítrico, actúa como vasodilatador en los vasos sanguíneos. También participan en la inflamación, estrés oxidativo, aumento del crecimiento de células endoteliales e inhibición de la proliferación de las células del músculo liso.

Investigaciones realizadas por el Estudio de Salud de Enfermeras constataron que, las mujeres con un ciclo menstrual irregular, tienen mayor riesgo (de hasta un 50%) de sufrir enfermedades cardiovasculares [2].

#### 3.2 Impacto óseo

El hipoestrogenismo también tiene un impacto en la formación ósea. El estrógeno promueve la actividad de los osteoblastos (células que sintetizan la matriz ósea) y, por tanto, la síntesis de factores del crecimiento como el TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta), IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) y BMP6 (proteína morfogenética ósea 6). Pero, debido al bajo contenido de estrógenos de las mujeres con AHF, se induce la apoptosis de los osteoblastos y no se sintetizan estos factores. Además, se promueve la actividad de los osteoclastos, estimulando la producción de factores que inducen el deterioro óseo.

#### 3.3 Incapacidad reproductiva

Por último, una de las consecuencias más importantes que tiene la amenorrea hipotalámica es la pérdida de fertilidad. Debido a la ausencia de estrógenos, el óvulo no se nutre ni es liberado del ovario para su fertilización. Si esta situación se prolonga en el tiempo, puede tener consecuencias en el futuro reproductivo de la mujer, ya que puede provocar cambios atroficos en la musculatura del útero y en la mucosa urogenital [2].

### 4. TRATAMIENTO

Para encontrar el tratamiento idóneo, es necesario detectar la causa concreta de la AHF en la paciente.

#### 4.1. Terapia anticonceptiva oral

Las pastillas anticonceptivas contienen estrógeno y progesterina (efecto similar al de la progesterona). Su función principal es generar una mucosa del endometrio más espesa que bloquee la llegada del espermatozoide al óvulo. En el caso del tratamiento de la amenorrea, la utilidad que tiene es la formación de esta mucosa, con su consiguiente desprendimiento [6]. No obstante, las píldoras anticonceptivas no logran que el cuerpo retome sus funciones hormonales normales; no provoca que las hormonas deficientes mencionadas se secreten, por lo que no es un tratamiento muy respaldado por los profesionales a la hora de buscar solucionar el problema. Además, este tratamiento no ayuda a prevenir la pérdida ósea [2].

#### 4.2. Terapia cognitiva-conductual (TCC)

A menudo, la AHF tiene una causa psicológica, por lo que

este tipo de terapia, que consiste en la conversación con un profesional de la salud mental, puede ayudar a tomar conciencia de la raíz del problema. En un estudio, en el que se trató a 16 mujeres con AHF, se asignó a 8 de ellas tratamiento con TCC mientras que las otras 8 mujeres fueron sometidas a observación. De las 8 mujeres asignadas a TCC, 6 reanudaron la ovulación, una parcialmente y una no mostró ningún tipo de resuperación mientras que, de las mujeres asignadas a observación, los números se invierten, llegando solo una a ovular, una a presentar parcialmente una recuperación y las 6 mujeres restantes no presentaron mejora alguna [7].

#### 4.3. Leptina

La leptina es una hormona involucrada en la regulación del peso corporal, siendo mediadora de la ingesta y el gasto de energía. En mujeres con AHF, sus niveles son bajos, lo cual se puede solucionar con la administración de metionil leptina humana recombinante subcutánea, lo que aumenta los marcadores de formación ósea de estas mujeres. Esta terapia también ha mostrado resultados positivos en el crecimiento folicular, la ovulación y el aumento de los niveles de estradiol, LH y la hormona tiroides [2].

#### 4.4. Investigación

La kisspeptina es una proteína liberada por neuronas en el hipotálamo y es reconocida por el receptor KISSR1, que activa a la fosfolipasa C y esta provoca la síntesis de segundos mensajeros. La kisspeptina es responsable de la liberación pulsátil de GnRH y ejerce su influencia en procesos reproductivos como la síntesis de hormonas esteroideas, maduración folicular, senescencia ovárica y ovulación. En estudios sobre el uso de la kisspeptina para la recuperación del ciclo menstrual, se observó que la administración de esta provocaba un aumento en la secreción de LH y FSH. Investigaciones recientes han demostrado que el uso de un agonista del receptor de la kisspeptina (MVT-602), que se une al receptor de la kisspeptina provocando la misma respuesta que provocaría dicha proteína, aumenta también los niveles séricos de LH y FSH y, además, presenta propiedades más favorables que la kisspeptina nativa [8].

### 5. CONCLUSIONES

La amenorrea hipotalámica funcional es un problema que afecta a numerosas mujeres y que puede repercutir en su salud y futuro. Pese a ello, es una enfermedad poco conocida y, sobre todo, poco investigada. No existen fármacos ni tratamientos específicos para ella y su recuperación puede resultar difícil para las personas afectadas.

Los profesionales de la salud que se encuentren ante un caso de AHF, deben saber detectar el origen de esta, pues en numerosos casos un cambio en el estilo de vida o hábitos es la solución del problema.

### REFERENCIAS

- [1] Web Julia Farré <https://www.centrojuliafarre.es/amenorrea-hipotalamica/>
- [2] Chrisandra Shufelt, "Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences", *Semin Reprod Med*, <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC6374026/>, 2013
- [3] Marie Eve Sophie Gibson, Nathalie Fleming, Caroline Zuidwijk and Tania Dumont, "Where have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea", *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053439/>, 2020
- [4] Karina Ryterska, Agnieszka Kordek and Patrycja Zaleska, "Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic Amenorrhea – What Is This Story about?", *Nutrients*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401547/>, 2021
- [5] Web Reproducción Asistida ORG <https://www.reproduccionasistida.org/estrogenos/#que-funciones-tienen-los-estrogenos>
- [6] Web Planned Parenthood <https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/anticonceptivos/pastilla-anticonceptiva>
- [7] Sarah L Berga, Marsha D Marcus, Tammy L Loucks, Stefanie Hlastala, Rebecca Ringham and Marijane A Krohn, "Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy", *Fertil Steril*, [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(03\)01124-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(03)01124-5/fulltext), 2003
- [8] Blazej Meczekalski, Olga Niwczyk, Gregory Bala and Anna Szeliga, "Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea", *ScienceDirect*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489222001151?via%3Dihub>, 2022



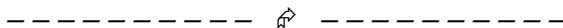
# El sólido en medio de mi entropía: La experiencia que cambió mi vida

Daniel Castro Palacios

**Resumen**—Para la gran mayoría de personas, el acceso a la Universidad es un paso más en sus vidas, una decisión meditada y que se afronta con ilusión. Para mí, por mis características, ha supuesto un salvavidas en medio de un sistema educativo donde sentía que no encajaba. Este artículo pretende plasmar la experiencia que marcó y supuso un giro de 180° en mi vida.

**Palabras Claves**— Desafío, entropía, experiencia, motivación, química.

*Daniel Castro Palacios. Instituto Salesianos de Triana.*



## 1. INTRODUCCIÓN

Nunca imaginé que, en menos de un año, apenas 365 días, un lapso tan corto de tiempo, podría cambiar tanto la vida de alguien. Te estarás preguntando de qué estoy hablando... Es muy simple, pero voy a empezar por el principio.

Me llamo Dani y este año empecé a asistir a la Universidad, al Grado de Ciencias Ambientales en la UPO. Antes de empezar mi andadura por la universidad, creía que iban a ser sesiones de 16 horas de estudio seguidas, asignaturas cuyos contenidos ni el propio profesor entendería y fórmulas kilométricas escritas en una pizarra traducidas en galimatías.

## 2. FRUSTRACIÓN

Desgraciadamente, el sistema educativo en años anteriores no me había tratado muy bien o al menos así lo he percibido yo. Muchas veces he echado en falta clases más interactivas, donde los retos y desafíos para el alumnado fueran una tónica habitual y no una excepción.

Debido a esto, afronté mis inicios en la Universidad con cierto escepticismo a pesar de la ilusión por comenzar una nueva etapa. Por suerte, el primer día en la asignatura de Química General y Orgánica me demostró lo contrario, rompiendo así los esquemas preestablecidos.

## 3. UNA NUEVA REALIDAD EDUCATIVA: DEL ESCEPTICISMO A LA MOTIVACIÓN

Se dieron una serie de circunstancias que nunca antes había vivido dentro de un aula: por primera vez me encontré a un profesor con una clara vocación docente que desprende pasión por lo que enseña y una asignatura tan interesante como para ser capaz de mantener mi atención durante una hora y media (si me conocieras, sabrías que ese logro no es nada fácil).

Familiarizarme con conceptos como la ecuación de Schrödinger, la teoría de Lewis o las reacciones ácido-base entre otros me ha permitido adentrarme en un mundo tan desconocido como fascinante.

Los primeros días fueron de adaptación para todos, incluyendo a mis compañeros que me miraban con escepticismo pensando que mi presencia en el aula iba a ser temporal y no permanente.

## 4. APRENDIENDO A EXPERIMENTAR: CIENTÍFICO POR UN DÍA

Pero si hay algo que me ha gustado de verdad han sido las prácticas de laboratorio, que me han dado la posibilidad de experimentar y, sobre todo, de aprender haciendo.

Estas clases me han dado la oportunidad de pensar de otra manera, de reflexionar sobre la asignatura, de despertar la curiosidad en mí por aprender e investigar y, sobre todo, de cambiar mi visión de las cosas y mi opinión sobre un sistema educativo en el que siempre he sentido que nunca encajé.

Ahora, tras mi paso por la Universidad, puedo decir que aprender también puede ser sinónimo de investigar, experimentar, realizar, divertirse, desafiar o retar y no solo de

memorizar y soltar tus “conocimientos” a base de repetir y volcarlos en un papel para olvidarlos para siempre.

Simplemente en todos estos años he estado en el lugar equivocado, pero hoy sé dónde está mi sitio.

## 5. LA ODISSEA DE COMPATIBILIZAR EL INSTITUTO Y LA UNIVERSIDAD

Me llamo Dani, tengo 12 años y compatibilizo mis estudios en 1º de ESO con la universidad, ambos en horario lectivo por las mañanas. La logística nunca fue fácil: mi madre me tenía que recoger a las 12h de la mañana del instituto para llevarme a la universidad, en la otra punta de la ciudad. Eso las semanas que no tenía laboratorio, ya que cuando tenía las prácticas, a las 8h de la mañana ya estaba en el campus, con mi bata blanca, entre probetas y pipetas. Nunca antes un madrugón había merecido tanto la pena.

Para ser sincero, ha sido toda una aventura. He tenido que investigar mucho por mi cuenta y estudiar en mi casa de forma autodidacta ya que yo nunca había visto química en el instituto. ¿Y por qué alguien que no ha visto química en su vida se apuntaría a esta asignatura nada menos que en la universidad?

Pues porque quiero ser ingeniero aeroespacial (mi fascinación por el Universo y el Cosmos viene desde que soy muy pequeño) y para eso necesitas saber cómo funciona la materia y la energía, cómo reacciona...Las Matemáticas, la Física y la Química son el lenguaje del espacio.

En todo este proceso he contado con el apoyo de mi tutor y profesor de Biología en el instituto, Don Carlos García, que siempre ha apoyado esta iniciativa. Me propuso grabar el video del experimento para la asignatura de Química en mi clase, ante mis compañeros, para enseñarles el proceso sobre la lluvia ácida y acercarles el concepto de reacción ácido-base que veremos en los próximos años en el instituto.

## 6. CONCLUSIONES

Es curioso como cuando algo te gusta y despierta tu interés, sacas tiempo para disfrutar de ello. En mi caso, solo podía dedicar tiempo a la química durante los fines de semana ya que el resto de días los tengo más que cubiertos entre los entrenamientos de taekwondo, las clases de programación y robótica y, por qué no decirlo, las quedadas con los amigos. Pero los sábados estaban dedicados a la Química: vídeos en youtube, repasar apuntes, buscar bibliografía...

Sin lugar a dudas, la gran prueba de fuego fue el examen. Reconozco que me sentía abrumado por enfrentarme a un examen universitario ante la incertidumbre de no saber si estaría a la altura. Era una sensación completamente nueva para mí. Recuerdo que me temblaban las piernas. Había estudiado mucho y quería hacerlo bien, no defraudar a mi profesor y sobre todo a mí mismo. En líneas generales creo que me salió bastante bien (o eso me gusta pensar) aunque a día de hoy aún no sé la nota.

En realidad, lo que más recordaré es la experiencia que he vivido y que, sin lugar a dudas, me ha cambiado la vida. Ojalá más niños puedan tener esta oportunidad.

Por todo esto y mucho más, siempre agradeceré al profe Juanjo por haber sido el sólido en medio de mi entropía.

## 6. AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi Profesor Juan José Gutiérrez, por aceptar el reto de meter en clase a un niño de 12 años, acercarme al fascinante mundo de la química y conseguir que esta experiencia me abriera otras muchas puertas.

A la Universidad Pablo de Olavide por promover iniciativas como ésta para que niños como yo encontremos la motivación que necesitamos.

A mi instituto, Salesianos de Triana y en especial a mi tutor, Carlos García y a la orientadora del centro, Rosalía Feria, por entender y apoyar el aprendizaje de una forma diferente.

A la Doctora María Beltrán y a mi mentor, Pedro Luis Robles, miembro de MENSA España, por guiarme y ayudarme a conocerme y entenderme a mí mismo.

Y sobre todo a mi madre, por no soltarme nunca de la mano, por haber luchado para hacer esto posible y apoyarme siempre en todo.



**Daniel Castro Palacios** (2011), compatibiliza sus estudios de 1º ESO en el Instituto Salesianos de Triana en Sevilla con asignaturas de su interés en la Universidad gracias a una adaptación curricular por sus Altas Capacidades Intelectuales. Esta medida, pionera en España, le ha permitido situarlo como el alumno universitario más joven en nuestro país.

# The solid in the midst of my entropy: The experience that changed my life.

Daniel Castro Palacios

**Summary**—For the vast majority of people, access to university is just another step in their lives, a well-considered decision approached with enthusiasm. For me, due to my characteristics, it has been a lifeline in the midst of an educational system where I felt I didn't fit in. This article aims to capture the experience that marked and represented a 180° turn in my life.

**Keywords**— Challenge, entropy, experience, motivation, chemistry.

*Daniel Castro Palacios, Salesianos de Triana High School*



## 1. INTRODUCTION

I never imagined that in less than a year, just 365 days, such a short span of time, could change someone's life so much. You may be wondering what I'm talking about... It's very simple, but I'm going to start from the beginning.

My name is Dani and this year I started attending the University, the Environmental Science Degree at the UPO.

Before starting my university adventure, I thought it was going to be 16 hours of continuous study session, subjects whose contents not even the professor himself would understand and kilometric formulas written on a blackboard translated into gibberish.

## 2. FRUSTRATION

Unfortunately, the educational system in previous years had not treated me very well, or at least that is how I perceived it. Many times interactive classes, where challenges and challenges for the students were a common trend and not an exception, were lacking.

Because of this, I faced my beginnings at the University with some skepticism despite the illusion of starting a new challenge. Fortunately, the first day of General and Organic Chemistry proved me otherwise, thus breaking the pre-established schemes.

## 3. A NEW EDUCATIONAL REALITY: FROM SKEPTICISM TO MOTIVATION

There were a series of circumstances that I had never experienced before in a classroom: for the first time I met a teacher with a clear teaching vocation who exudes passion for what he teaches and a subject so interesting as to be able to keep my attention for an hour and a half (if you knew me, you would know that this achievement is not easy).

Familiarizing myself with concepts such as the Schrödinger equation, Lewis theory or acid-base reactions among others has allowed me to enter a world as unknown as fascinating.

The first days were a time of adaptation for everyone, including my classmates who looked at me with skepticism thinking that my presence in the classroom was going to be temporary and not permanent.

## 4. LEARNING TO EXPERIMENT: A SCIENTIST FOR A DAY

But if there is one thing I really liked, it was the laboratory practices, which gave me the chance to experiment and, above all, to learn by doing.

These classes have given me the opportunity to think in a different way, to reflect on the subject, to awaken curiosity in my mind and to learn by doing. to learn and investigate and, above all, to my vision of things and my opinion about an educational system in which I have always felt that I never fit.

Now, after my time at the University, I can say that learning can also be synonymous with research, experimentation, achievement, having fun, are challenging and challenges, and not just memorizing and rotely repeating your "knowledge" and dumping them on paper and then forgetting them forever.

Simply in all these years I have been in the wrong place but today I know where my place is.

## 5. THE ODYSSEY OF BALANCING HIGH SCHOOL AND UNIVERSITY

My name is Dani, I am 12 years old and I combine my studies in 1st ESO with university classes, both in the mornings. The logistics were never easy: my mother had to pick me up at 12 o'clock in the morning from school to take me to the university, on the other side of the city. That was the weeks I didn't have lab, because

when I had my internship, I was already on campus at 8 a.m., in my white coat, among test tubes and pipettes. Never before had an early start been so worthwhile.

To be honest, it has been quite an adventure. I had to do a lot of research on my own and self-study at home since I had never seen chemistry in high school. And why would someone who has never seen chemistry in his life sign up for this subject at the university, no less?

Well, because I want to be an aerospace engineer (my fascination for the Universe and the Cosmos comes from when I was very young) and for that you need to know how matter and energy work, how they react... Mathematics, Physics and Chemistry are the languages of space.

Throughout this process, I have had the support of my tutor and high school Biology teacher, Mr. Carlos Garcia, who has always supported this initiative. He proposed to me to record a video of the university chemistry experiment in class for my high school classmates, to teach them the process of acid rain and to bring them closer to the concept of acid-base reaction that we will see in the coming years in high school.

## 6. CONCLUSIONS

It's funny how when you like something and it awakens your interest, you find time to enjoy it. In my case, I could only dedicate time to chemistry during the weekends because the rest of the days are taken up between taekwondo training, programming and robotics classes and, well, spending time with friends. But Saturdays were dedicated to chemistry: videos on youtube, reviewing notes, looking for a bibliography...

Undoubtedly, the biggest test of fire was the exam. I admit that I felt overwhelmed to face a university exam with the uncertainty of not knowing if I would be up to it. It was a completely new feeling for me. I remember my legs were shaking. I had studied hard and I wanted to do well, not to disappoint my professor and above all myself. Overall I think I did pretty well (or so I like to think) although to this day I still don't know the mark.

In reality, what I will remember most is the experience that I have gone through and that, without a doubt, it has changed my life. I hope more kids can have this opportunity.

In all this and much more, I will always be grateful to Juanjo for having been the solid in the midst of my entropy.

## 7. ACKNOWLEDGEMENTS

Thank you to my Professor Juan José Gutiérrez for accepting the challenge of having a 12-year-old in his class, introducing me to the fascinating world of chemistry, and making this experience open many other doors for me.

Thank you to Pablo de Olavide University for promoting initiatives like this so that children like me can find the motivation we need.

Thank you to my school, Salesianos de Triana, and especially to my tutor, Carlos García, and the school counselor, Rosalía Fera, for understanding and supporting a different approach to learning.

Thank you to Dr. Maria Beltrán and my mentor, Pedro Luis Robles, a member of MENSA Spain, for guiding me and helping me to know and understand myself.

And above all, thank you to my mother for never letting go of my hand, for fighting to make this possible, and for always supporting me in everything.



**Daniel Castro Palacios** (2011) balances his studies in 1st ESO at Salesianos de Triana High School in Seville with subjects of his interest at the University, thanks to a curriculum adaptation for his high intellectual abilities. This pioneering measure in Spain has enabled him to become the youngest university student in our country.

# Avances en Nanopartículas Magnéticas para Criopreservación

Virginia Armas Quiaro, Enrique Alcalá Guerrero

**Resumen**—Las nanopartículas magnéticas (NPM) de hierro han alcanzado un alto interés en la criopreservación. La necesidad de un calentamiento penetrante, rápido, escalable y homogéneo de las muestras criopreservadas ha llevado al uso de NPM mediante el nanocalentamiento (nanowarming) empleando campos electromagnéticos. En general, las NPM se revisten de óxidos, polímeros o resinas para estabilizar las NPM, mejorar la distribución coloidal y la biocompatibilidad. En este trabajo se presentan casos de uso en el nanowarming aplicado a tejidos biológicos, detallando los métodos de síntesis, caracterización y empleo, junto con sus particularidades. Posteriormente, se aborda la cuestión de la biocompatibilidad y se enumeran un conjunto de buenas prácticas para el empleo eficiente de NPM en criopreservación.

**Palabras Claves**— Nanopartículas magnéticas, nanocalentamiento, nanowarming, criopreservación, biocompatibilidad.

Virginia Armas Quiaro, Universidad Internacional de Andalucía ([virginiaarnasquiario@gmail.com](mailto:virginiaarnasquiario@gmail.com))

Enrique Alcalá Guerrero, Universidad de Sevilla ([eaquerrero@us.es](mailto:eaquerrero@us.es))

## 1. INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas se han consolidado como uno de los vectores más sobresalientes en aplicaciones biomédicas. Ya sea a través de partículas magnéticas, metálicas, bimetálicas u óxidos metálicos, su empleo cruza desde el diagnóstico hasta la terapia [1]. Así, las nanopartículas juegan un rol fundamental en biosensores, en la imagen para el diagnóstico o en el tratamiento de tumores. Una de las aplicaciones más directas de las nanopartículas es el tratamiento térmico. Las nanopartículas magnéticas (NPM), generalmente óxidos de hierro, se emplean para la destrucción de tumores mediante hipertermia, sometiendo un tejido previamente infiltrado con NPM a un campo magnético externo oscilante, el cual mediante el ciclo de histéresis de la NPM produce calentamiento [2].

Sería esta propiedad para producir un calentamiento dirigido y penetrante la que llamaría la atención en el campo de la criopreservación y los biobancos. La criopreservación se sirve de la detención del metabolismo a bajas temperaturas para conservar células, tejidos y órganos en suspensión de actividad hasta su posterior recuperación. Para ayudar en el proceso de criopreservación, se emplean agentes crioprotectores que modifiquen las temperaturas de transición vítrea y temperatura de fusión de las soluciones acuosas. Así, se han concebido concentraciones de sustancias como el glicerol, el dimetilsulfóxido, o incluso mezclas de anticongelantes como el VS55, que permiten vitrificar la muestra sin que se produzca daño. Normalmente, el cuello de botella en esta técnica reside en el calentamiento, que debe ser rápido y homogéneo en toda la muestra para evitar la formación de hielo, letal en numerosos casos.

Históricamente, el calentamiento se realizaba en un baño de agua a 37 °C, pero las restricciones impuestas por el calentamiento tóxico hacían que su uso con muestras grandes (> 3ml) fuera inviable. Esto empujó a buscar nuevas alternativas para el calentamiento, como los ultrasonidos [3], o el calentamiento por efecto Joule [4]. Es aquí donde aparecen las NPM para nanowarming, técnica que consiste en inducir un calentamiento mediante la estimulación magnética o fotónica de nanopartículas insertas en muestras de volúmenes hasta 80 ml, con alta viabilidad [5].

El uso de NPM en criopreservación ha visto 10 años de evolución hasta hoy [6], y se ha aplicado a muestras tan diversas como folículos ováricos [7] y riñones [8]. Aunque el estándar está asentado en torno a NPM de decenas de nanómetros en diámetro y concentraciones entre 1 y 10 mg<sub>Fe</sub>/ml, los distintos modos de aplicación y su biocompatibilidad abren caminos hacia la optimización para tejidos y muestras concretas.

Algunos autores han recogido el uso de NPM en criopreservación, señalando el equilibrio entre tasa de calentamiento y toxicidad aguda, y entre la homogeneidad del calentamiento y la toxicidad crónica [9]. Los autores concluyen que es necesario el estudio de materiales magnéticos de calentamiento autorregulable y un lavado exhaustivo de las nanopartículas tras el recalentamiento, es decir, volver a alcanzar la temperatura fisiológica normal. A este respecto, la elección de tamaños de partícula, concentraciones y recubrimiento juegan un papel fundamental. Además, existe un condicionante impuesto por la tasa de calentamiento crítica ( $v_{wcr}$ ) que se debe alcanzar para evitar la formación de hielo, y que exige el uso de campos magnéticos de intensidad y frecuencia elevadas, con el correspondiente efecto en el calentamiento de las NPM. En este trabajo detallaremos los métodos de más habituales en los

últimos años de síntesis, caracterización y empleo de las NPM de óxido de hierro. Además, exploraremos su biocompatibilidad y los posibles escenarios de aplicación a futuro. En la Tabla I se recogen los valores de interés en nanowarming mediante NPM. La Fig. 1 representa el proceso habitual en el trabajo con NPM para la criopreservación.

## 2. NPM EN CRIOPRESERVACIÓN

### 2.1. Métodos de Síntesis

En la síntesis de NPM de óxido de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) generalmente se emplean dos métodos: la coprecipitación química y síntesis solvotermal.

Las primeras suelen utilizar compuestos iónicos como el cloruro ferroso tetrahidrato ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), el cloruro férrico tetrahidrato o hexahidrato ( $\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) y sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ), en una solución acuosa de amoníaco y en atmósfera de  $\text{N}_2$  [10],[11]. La reacción se suele realizar a temperaturas entre 60 °C y 70 °C bajo agitación intensa para maximizar el producto y la homogeneidad, dando lugar a un precipitado de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  que será lavado en agua destilada, aislado mediante centrifugación o por separación magnética, y secado en un horno.

La síntesis solvotermal se sirve de altas temperaturas y presiones (por encima del punto de ebullición del disolvente) para aumentar la tasa de interacción de los reactivos. Los solventes son variados, empleándose el keroseno [6] y el etilenglicol (EG), este último sirviéndose de iones de  $\text{Ni}^{2+}$  como agente competidor con los iones de  $\text{Fe}^{2+}$  para controlar el tamaño de las NPM de óxido de hierro [12].

Por otro lado, la adición de tensoactivos tiene el mismo efecto que elevar la temperatura en la síntesis solvotermal, provocando la interacción de los reactivos gracias a la tensión superficial. Es común el uso de tensoactivos como ácido oleico, oleamina o una combinación de ambos [6],[13],[15]. No son de uso exclusivo, y se pueden emplear en combinación con los métodos anteriores.

Pese a que la síntesis no suele requerir de equipos ni procedimientos demasiado complejos, muchos grupos optan por adquirir NPM comerciales, como el EMG308 y posteriormente modificar su estructura mediante revestimientos de óxidos y orgánicos.

### 2.2. Recubrimientos

El recubrimiento o revestimiento de las NPM tiene varios fines. El primero, en el caso de NPM pequeñas (10 - 25 nm), es aumentar su tamaño y evitar la infiltración dentro de las células. En células madre umbilicales se observó que esta incorporación puede llegar a concentraciones de 16 pg/célula tras 16 horas de incubación [11]. Este efecto se consigue de forma sencilla con una capa de entre 3 y 20 nm de espesor de óxido de silicio (sIONP) u óxido de silicio mesoporoso (msIONP) [6],[16],[17].

En segundo lugar, las NPM generalmente no son eléctricamente neutras, por lo que deben estabilizarse

añadiendo un revestimiento como puede ser el ácido cítrico [10], el polietilenglicol (PEG) [5],[8],[15], las resinas [12] o el trimetoxilsilano (TMS) [13]. En estudios de nanowarming de corazón de ratón [18] el recubrimiento con PEG es precedido de una fina capa de ácido oleico. La combinación de estos diferentes revestimientos, por capas, ayuda a mejorar las propiedades coligativas y térmicas de las NPM.

Es frecuente cubrir las NPM para evitar la formación de agregados, lo cual puede tener efectos negativos en términos de toxicidad directa de la muestra en que se hayan infiltrado, y posteriormente durante en el calentamiento, produciendo inhomogeneidades y fomentando la fuga térmica.

Las NPM de EMG308 son unas nanopartículas comerciales muy extendidas, pero que tienen comportamientos térmicos indeseados cuando se emplean en medios distintos al agua, pues se agregan con facilidad. Un revestimiento de óxido de silicio o de óxido de silicio mesoporoso, seguido de un recubrimiento de polietilenglicol (PEG) reduce la agregación, mejora el calentamiento y permite exportar los modelos en agua a la práctica con soluciones anticongelantes reales [8],[16],[17].

Alternativamente, en lugar de encapsular las NPM, se puede encapsular la muestra empleando un recubrimiento de hidrogel de alginato. Esta cumple el mismo propósito a efectos de separación y limitación de la penetración de las NPM dentro de la célula [14], con el beneficio añadido de servir como medio de cultivo 3D para las células tras el recalentamiento [7],[14]. Sin embargo, con este procedimiento no se mitiga la agregación de las NPM en el medio extracelular, y es incompatible con muestras que no sean células en suspensión o aisladas.

### 2.3. Técnicas de Caracterización

La técnica por excelencia para caracterizar las NPM es la microscopía electrónica de transmisión (MET). Con ella se puede estudiar la morfología de las partículas, su dispersión espacial y la formación de agregados. Esta no sólo se emplea antes de su inclusión en las soluciones anticongelantes, sino también antes y después del calentamiento de la muestra para determinar el grado de infiltración en los tejidos y en las células, si procede.

Para determinar el tamaño medio de las partículas se emplea MET y dispersión dinámica de luz (DDL). Es frecuente observar diferentes tamaños de partículas cuando se caracterizan mediante MET o DDL. Las NPM suelen tener una carga electrostática que es hidrofílica, dando lugar a la formación de capas hidratadas alrededor de la muestra que aumentan su diámetro hidrodinámico [11],[14].

La pureza y composición de las nanopartículas se verifican mediante difracción de rayos X (DRX) y la Espectroscopía de Emisión Atómica con Plasma de Acoplamiento Inductivo (EEA-PAI) [12].

Dado que se van a emplear para producir un calentamiento, el comportamiento magnético de las NPM es una variable de interés. Para estudiar el ciclo de histéresis se emplea un magnetómetro de muestra vibrante (MMV) para obtener la curva M-H del material, donde se muestra la magnetización (emu/g) frente a la fuerza del campo magnético (en Oe o kA/m).

Las simulaciones, con adecuados modelos de transporte y transferencia de calor, permiten determinar también la biodistribución de las NPM y su comportamiento en todo el rango térmico de interés [6],[17]. Para mejorar la precisión en los modelos, algunos estudios han acompañado la caracterización habitual de las NPM con estudios por tomografía computarizada (CT) de las muestras ya cargadas, sirviéndose de la dependencia de la atenuación lineal de los rayos X con el material [6],[8].

## 2.4. Modo de Empleo

Los sistemas de calentamiento por radiofrecuencia (RF) usados para el calentamiento suelen operar con potencias elevadas, de hasta 15 kW [5]. Esto permite generar campos magnéticos de varias decenas de kA/m [15],[16],[17],[18] empleando corrientes de hasta 25 A [11] a través de inductores gruesos, refrigerados por agua.

Una métrica valiosa de la transferencia de calor, aunque no todos los grupos la determinen, es el ratio de absorción específico (SAR), en  $W/g_{Fe}$ . Esta métrica es fuertemente dependiente de la temperatura por estar a su vez afectada por la conductividad térmica de los materiales, y también de la solución crioprotectora empleada [10],[16]. Altos valores de SAR indican una fuerte deposición de energía en la zona que contiene nanopartículas, lo cual puede dar lugar a "thermal runaway" si no están homogéneamente distribuidas. En estudios sobre la homogeneidad y los efectos mecánicos del nanowarming [17] las diferentes concentraciones de NPM entre el miocardio y las cavidades de corazones criopreservados (1.5 - 10 mg/ml) dan lugar a la formación de tensiones mecánicas internas y gradientes térmicos entre unas partes del tejido y otras, y con el medio que lo rodea. Por este motivo, se ha propuesto mitigar estos gradientes acompañando el nanowarming con calentamiento en baño a 37 °C para las zonas externas del corazón.

No obstante, se ha determinado que el nanowarming es un calentamiento independiente del tamaño de la muestra. Esta técnica de calentamiento permite la recuperación de corazones de ~200  $\mu$ l [6] y riñones (2-3 ml) [8]. En tejido vascular, para pasar de un volumen de 50 ml a otro de 80 ml, se triplica el campo (kA/m) y el SAR aumenta casi en un orden de magnitud [5], si bien en ambos casos se consiguió recuperar las muestras con éxito (viabilidad celular > 80%).

Las concentraciones de NPM empleadas oscilan alrededor de los 5 mg/ml, rara vez superando los 40 mg/ml. El límite inferior de la concentración lo pone la tasa de calentamiento requerida para el sistema muestra-solución crioprotectora. El límite superior se encuentra en la tolerabilidad de los tejidos a los efectos tóxicos de las NPM. Con respecto al tamaño de partícula, el rango se sitúa entre los 10 y los 40 nm, excepcionalmente llegando a los 400 nm. El tamaño tiene efectos directos en la curva de magnetización del material, y por tanto en el calentamiento [12],[16].

La tasa de calentamiento alcanzado por el sistema debe superar  $v_{wcr}$ . El VS55 es el agente crioprotector que más se ha extendido por su reducida tasa de 50 °C/min, alcanzable incluso por calentamiento tóxico (baño de agua a 37 °C) cuando las muestras son pequeñas. Generalmente se incorpora a las muestras en tampón fosfato salino (PBS). Las tasas de calentamiento alcanzadas por los sistemas son variadas, yendo desde la centena de grados por minuto a los varios miles. El uso de anticongelantes como glicerol (6 M) frente a VS55 puede marcar la diferencia entre la formación de hielo y la preservación del estado vítreo [6]. En general, el uso de NPM permite reducir la concentración requerida de anticongelantes, limitando su toxicidad [18], lo cual se observa en la reducción del estrés oxidativo frente a cuando sólo se usan anticongelantes y el calentamiento es tóxico [15].

## 2.5. Biocompatibilidad

Mención especial merece la cuestión de la biocompatibilidad. Las NPM de hierro y sus óxidos han sido las únicas aprobadas por la Administración de los Alimentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) [10],[19]. Sin embargo, hay evidencias de efectos deletéreos de una exposición prolongada a las nanopartículas que se deben discutir.

La citotoxicidad de las NPM es dependiente de su tamaño y del grado de agregación. La genotoxicidad es un riesgo cuando las partículas son pequeñas (< 10 nm) y se encuentran en elevadas cantidades [19]. Las NPM modifican el pH del medio en el que se encuentran, y si no están eléctricamente estabilizadas, pueden promover la formación de especies altamente oxidativas (ROS).

Es habitual que las nanopartículas permanezcan en el medio extracelular, lo que facilita su lavado. Sin embargo, hay tres posibles mecanismos de entrada a la célula: endocitosis, difusión simple e interacción con fosfolípidos de la bicapa [20]. La endocitosis se puede dar para diversos tamaños de partícula, mientras que la difusión simple es más probable para NPM de pocos nanómetros. En este sentido, la fluidez de la bicapa lipídica juega un papel importante en el grado de infiltración de las NPM dentro de las células, y lo detallaremos más adelante. Por la vía de endocitosis, las NPM de óxido de hierro se acumulan en órganos del sistema reticuloendotelial.

Entre los factores de detrimento derivados del uso de NPM se encuentran la reducción de viabilidad, funcionalidad mitocondrial y de los peroxisomas,



aumento del estrés oxidativo, genotoxicidad y afecciones a la bicapa lipídica. Un riesgo especial es la activación de mecanismos de apoptosis por la unión a receptores de membrana. También se ha observado que perturban el ciclo hormonal femenino, la funcionalidad de la zona pelúcida ovular, la movilidad espermática y el correcto funcionamiento de las células de Sertoli, responsable de la espermatogénesis, por lo que daños no letales pueden derivar en problemas reproductivos a posteriori [20].

La toxicidad de las NPM generalmente se evalúa de forma independiente al proceso de criopreservación. Entre los análisis de viabilidad se incluyen la citometría de flujo, ensayo metabólico y la microscopía de fluorescencia para determinar la viabilidad. Por otro lado, los ensayos de inmunohistoquímica y el lactato deshidrogenasa (LDH) se utilizan para evaluar daños en la célula, principalmente en la membrana. Para la genotoxicidad, la electroforesis Comet, entre otros, es una técnica popular.

Sin embargo, se ha observado que, en los ensayos in-vitro, las NPM interactúan con los mecanismos de análisis de viabilidad y modifican el pH de las soluciones, por lo que la consistencia de los datos obtenidos in vitro es cuestionable y su extrapolabilidad a los efectos in vivo no está clara [19]. Por este motivo, es habitual que en los trabajos de nanowarming se haga un estudio separado de la biocompatibilidad.

Las NPM EGM308 desnudas no son biocompatibles

a partir de 0.5 mg/ml por su facilidad de absorción por parte de las células. No obstante, al ser recubiertas con óxido de sílice, ácido cítrico, TMS, RRF y PEG presentan una elevada biocompatibilidad. Su incrementado tamaño limita la difusión simple, y el PEG evita la formación de agregados de forma que apenas unos picogramos de Fe por célula puedan entrar por endocitosis de forma regular [12],[13],[16] cuando se emplea concentraciones de Fe elevadas. En la criopreservación de corazón de ratón perfundido con una concentración de Fe de 10 mg/l, los cardiomiocitos retuvieron un 5% de las NPM tras el lavado, sin reducción de viabilidad [6],[18].

El recubrimiento de las células con hidrogel de alginato muestra también mejoras significativas en la viabilidad, por el doble factor que supone la barrera frente a la infiltración de NPM, y la disponibilidad de un ambiente de cultivo 3D que rodea la célula tras su recuperación [7].

Para restringir aún más la endocitosis, es habitual realizar la carga de NPM a 4 °C, donde la fluidez de la membrana plasmática es mínima, y esto arroja resultados positivos en la viabilidad celular [8], [11]

Un último mecanismo de toxicidad se deriva de la agregación y distribución de las NPM. Una inhomogeneidad en la concentración volumétrica de Fe da lugar a gradientes térmicos dentro de la muestra. Esto se ha observado sobre todo en forma de variación de temperatura al final del calentamiento, donde los anticongelantes son más tóxicos para los tejidos [17].

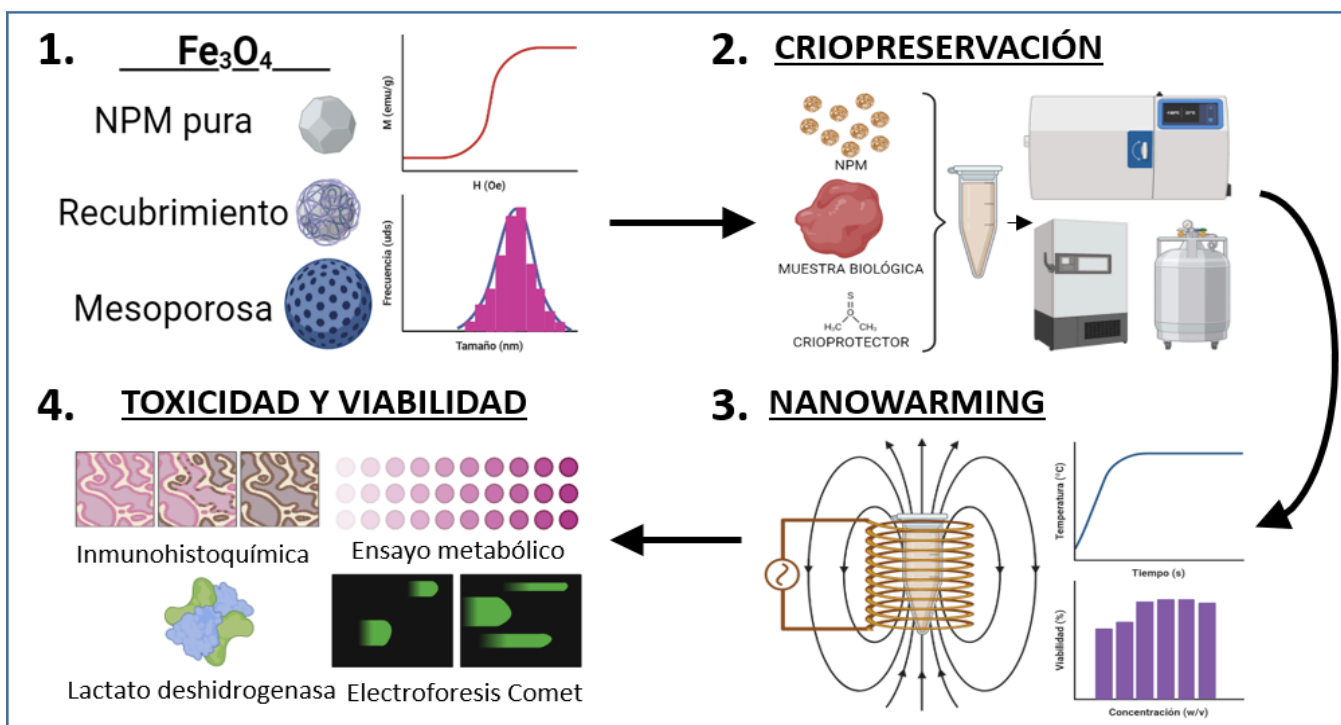


Fig. 1. Flujo de trabajo en criopreservación mediante nanowarming con NPM. (1) Síntesis y caracterización morfológica y magnética de nanopartículas de  $Fe_3O_4$ . (2) Criopreservación de muestras con NPM y crioprotectores, hasta  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . (3) Nanowarming mediante aplicación de campo externo oscilatorio. (4) Análisis de viabilidad, citotoxicidad y genotoxicidad.

TABLA 1  
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EMPLEO DE NPM EN CRIOPRESERVACIÓN

Material	Síntesis	Recubrimiento	Caracterización	Tamaño (nm)	Densidad (mg/ml)	M <sub>s</sub> (emu/g)	Corriente (A) / Campo <sub>MAG</sub> (kA/m)	Frecuencia (kHz)	Tasa calentamiento (°C/min)	SAR (W/g)	Ref
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Solvotérmico en keroseno con tensoactivos	Trimetoxilsilano (TMS)	MET, VSM	13.45 - 15.7**	1 - 5	80 - 140	-	98 - 402 (30 mT)	0.15 - 1.5*	200 - 1500	[13]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	Ácido cítrico	MET, DRX, DDL, MMV	7.7 - 8.4	6 - 10.2	33.6 - 70.6	40.1	265	4	28.78 - 104	[10]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	-	MET, DRX, DDL, MMV	6.8	8.28	67.1	40.1	265	4	203	[10]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	No en NPM	MET, MMV, DRX	~10	2-4 mg/ml	60	10, 15, 20A	350	5580	-	[7]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Desde EMG308	Óxido de silicio (sIONP, msIONP)	Modelado Biofísico (COMSOL), mCT	10	5 - 10 mg/ml	-	20 kA/m	360	300	150-350 en agua ~300 en VS55	[6]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	No	MET, DDL, MMV	10 - 25**	1 - 10	46	15 A	375	~1400	-	[14]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	No en NPM	MET, DDL, MMV, DRX	16 - 25**	0.1 - 10	65	5, 15, 25 A	180	~1200	-	[11]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	EMG308	-	MET, EEA-PAI	5.5	1 - 15	100	20 kA/m	360	130	169 - 409	[16]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Desde EMG308	Óxido de silicio (sIONP) y PEG	MET, EEA-PAI	5.5 - 45	1 - 40	100	20 kA/m	360	130	319 - 392	[16]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Desde EMG308	Óxido de silicio (sIONP, msIONP) PEG	mCT	45	4-10	100	63 kA/m	180	73	-	[8]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Solvotérmico metal-ión	Resina de resorcinol-formaldehído (RRF)	MET, EEA-PAI	37 - 400	3 - 10	72.3	-	413	175	1499	[12]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Coprecipitación química	Óxido de silicio (sPION) Polietilenglicol (PEG) y ácido oleico	DDL, TEM, MMV - SQUID	12.6	1 - 10	82.4	42.5 kA/m	278	321	-	[18]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Solvotérmico en benzilo con tensoactivos	PEG y óxido de silicio	DDL, DRX, MET, EITF***	150	10	-	26 kA/m	400	~200	-	[15]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Desde EMG308	Óxido de silicio (sIONP, msIONP)	Modelado Biofísico (ANSYS)	10	10	-	62 kA/m	185	80 - 350	415 - 691	[17]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Desde EMG308	Óxido de silicio (msIONP), PEG, TMS	MET, DDL	46 - 80**	10 mg/ml	-	25 - 80 kA/m	100 - 400	130	160 - 1000	[5]

\* Para aplicaciones de hipertermia, no en criopreservación, el calentamiento es lento.

\*\* La disparidad de valores se debe a los resultados de técnicas de medida diferentes (MET y DDL)

\*\*\* Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier

### 3. CONCLUSIONES

Desde las primeras aplicaciones en criopreservación de calentamiento por RF y NPM de la mano de John C. Bischof, este campo ha presenciado el desarrollo de NPM que han permitido la preservación exitosa de células y tejidos muy diversos, desde células endoteliales de cordón umbilical a riñones, pasando por células madre y folículos ováricos.

Entre los avances más destacados se encuentran el diseño y síntesis precisas de NPM de tamaño controlable, la mejora en los procesos de carga, y en la combinación con la vitrificación para mejorar la viabilidad de las muestras. En ocasiones el nanowarming se acompaña de calentamiento tóxico en baño caliente y de calentamiento por láser para mejorar la homogeneidad térmica.

Es posible reunir una serie de "buenas prácticas" para conseguir una criopreservación con éxito. En términos de la síntesis, se ha demostrado que no es necesario idear complejos sistemas para la producción de NPM, ya que los modelos comerciales pueden ser fácilmente modificados para mejorar sus propiedades. A este efecto, un revestimiento de las NPM se hace casi obligatorio para estabilizar eléctricamente la partícula, evitar la formación de agregados y la incorporación por parte de las células. La combinación de óxidos de silicio, TMS y PEG han demostrado dar buenos resultados. Igualmente, la incubación de la muestra con la solución crioprotectora y las NPM presenta menor toxicidad cuando se realiza a 4 °C, por la pérdida de fluidez en la bicapa lipídica de las células, limitando la endocitosis.

La crioprotección se ve favorecida si se emplea VS55 dada su baja tasa de calentamiento crítica, que es fácil de alcanzar por sistemas RF comerciales.

La homogeneidad es un factor fundamental para evitar la citotoxicidad tras el lavado y la formación de gradientes de concentraciones, que a su vez dan lugar a gradientes térmicos dentro de la muestra. Estos gradientes aumentan, por un lado, la toxicidad de los anticongelantes en las zonas más calientes, y producen la ruptura de la muestra vitrificada por acumulación de tensiones mecánicas internas.

Con todo, el nanowarming mediante NPM ha permitido la criopreservación de muestras de decenas de ml en volumen con elevada viabilidad, y promete mantenerse como una opción de peso en este campo.

### AGRADECIMIENTOS

A las profesoras de Aplicaciones biotecnológicas de los nanomateriales, del Máster en Nanomateriales Funcionales (UPO - UNIA).

### REFERENCIAS

- [1] K. McNamara, y S.A.M. Tofail. "Nanoparticles in biomedical applications", *Advances in Physics*: X, 2(1), pp. 54–88, 2017. <https://doi.org/10.1080/23746149.2016.1254570>
- [2] E.A. Kwizera, S. Stewart, M.M. Mahmud, y X. He. "Magnetic Nanoparticle-Mediated Heating for Biomedical Applications". *J Heat Transfer*, 144(3):030801, 2022. <https://doi.org/10.1115/1.4053007>
- [3] E. Alcalá, L. Encabo, F. Barroso, et al. "Sound waves for solving the problem of recrystallization in cryopreservation", *Scientific Reports* 13:7603, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34681-z>
- [4] L. Zhan, Z. Han, Q. Shao, et al. "Rapid joule heating improves vitrification based cryopreservation". *Nat Commun* 13:6017, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33546-9>
- [5] N. Manuchehrabadi, et al. "Improved tissue cryopreservation using inductive heating of magnetic nanoparticles", *Sci. Transl. Med.*, 9:eaah4586, 2017. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4586>
- [6] M.L. Etheridge, Y. Xu, L. Rott, J. Choi, B. Glasmacher, y J.C. Bischof. "RF heating of magnetic nanoparticles improves the thawing of cryopreserved biomaterials", *Technology* 2:3 pp. 229-242, 2014. <https://doi.org/10.1142/S2339547814500204>
- [7] C. Tian, L. Shen, C. Gong, et al. "Microencapsulation and nanowarming enables vitrification cryopreservation of mouse preantral follicles". *Nat Commun* 13:7515, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34549-2>
- [8] Z. Han, J.S. Rao, L. Gangwar, B.E. Namsrai, J.L. Pasek-Allen, M.L. Etheridge, S.M. Wolf, T.L. Pruetz, J.C. Bischof, y E.B. Finger. "Vitrification and nanowarming enable long-term organ cryopreservation and life-sustaining kidney transplantation in a rat model". *Nat Commun* 14(1):3407, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38824-8>
- [9] Z. Ye, S. Liu, y Y. Yin. "Magnetic Nanoparticles for Nanowarming: Seeking a Fine Balance Between Heating Performance and Biocompatibility". *Materials Chemistry Frontiers* 7:17, pp. 3427-3433, 2023. <https://doi.org/10.1039/d3qm00248a>
- [10] M.E. de Sousa, M. Fernandez van Raap, P. Rivas, P. Mendoza Zélis, P. Girardin, G. Pasquevich, J. Alessandrini, D. Muraca y F.H. Sánchez. "Stability and Relaxation Mechanisms of Citric Acid Coated Magnetite Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia". *J. Phys. Chem. C* 117:10, pp. 5436–5445, 2013. <https://doi.org/10.1021/jp311556b>
- [11] J. Wang, G. Zhao, Z. Zhang, X. Xu, y X. He. "Magnetic induction heating of superparamagnetic nanoparticles during rewarming augments the recovery of hUCM-MSCs cryopreserved by vitrification". *Acta Biomaterialia* 33, pp. 264-274, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.01.026>
- [12] Z. Ye, Y. Tai, Z. Han, S. Liu, M.L. Etheridge, J.L. Pasek-Allen, C. Shastry, Y. Liu, Z. Li, C. Chen, Z. Wang, J.C. Bischof, J. Nam y Y. Yin. "Engineering Magnetic Nanoclusters for Highly Efficient Heating in Radio-Frequency Nanowarming". *Nano Lett.* 17:24(15), pp. 4588-4594, 2024. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.4c00721>
- [13] K. Riahi, I. Dirba, Y. Ablets, A. Filatova, S.N. Sultana, E. Adabifiroozjahi, L. Molina-Luna, U.A. Nuber, O. Gutfleisch. "Surfactant-driven optimization of iron-based nanoparticle synthesis: a study on magnetic hyperthermia and endothelial cell uptake". *Nanoscale Adv.* 5:21, pp. 5859-5869, 2023. <https://doi.org/10.1039/d3na00540b>
- [14] X. Liu, G. Zhao, Z. Chen, F. Panhwar, y X. He. "Dual Suppression Effect of Magnetic Induction Heating and Microencapsulation on Ice Crystallization Enables Low-Cryoprotectant Vitrification of Stem Cell-Alginate Hydrogel Constructs". *ACS Applied Materials & Interfaces* 10:19, pp. 16822-16835, 2018. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04496>
- [15] S. Karimi, S.N. Tabatabaei, M.G. Novin, M. Kazemi, Z.S. Mofaraha y A. Ebrahimzadeh-Bideskan. "Nanowarming improves survival of vitrified ovarian tissue and follicular

- development in a sheep model". *Heliyon* 9(8):e18828, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18828>
- [16] Z. Gao, H.L. Ring, A. Sharma, B. Namsrai, N. Tran, E.B. Finger, M. Garwood, C.L. Haynes y J.C. Bischof. "Preparation of Scalable Silica-Coated Iron Oxide Nanoparticles for Nanowarming". *Adv. Sci.* 7, 1901624, 2020. <https://doi.org/10.1002/advs.201901624>
- [17] P. Joshi y Y. Rabin. "Thermomechanical stress analyses of nanowarming-assisted recovery from cryopreservation by vitrification in human heart and rat heart models". *PLoS One* 18(8), e0290063, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290063>
- [18] A. Chiu-Lam, et al. "Perfusion, cryopreservation, and nanowarming of whole hearts using colloiddally stable magnetic cryopreservation agent solutions." *Sci. Adv.* 7: eabe3005, 2021. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3005>
- [19] H. Bahadar, F. Maqbool, K. Niaz y M. Abdollahi. "Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models". *Iran Biomed J.* 20(1), pp. 1-11, 2016. <https://doi.org/10.7508/ibj.2016.01.001>
- [20] A.V. Samrot y L.X. Noel Richard Prakash. "Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Reproductive System and Role of Antioxidants on the Induced Toxicity". *Life* 13, p. 767, 2023. <https://doi.org/10.3390/life13030767>



**Virginia Armas Quiaro** recibió el título de Grado en Ingeniería Química por la Universidad de Sevilla en 2023, y actualmente cursa el Máster en Nanomateriales Funcionales de la Universidad Pablo de Olavide y la Universidad Internacional de Andalucía. En su Trabajo Fin de Estudios de Grado investigó sobre las aplicaciones de los ultrasonidos a la criopreservación de tejido vascular.



**Enrique Alcalá Guerrero** recibió el título de Grado en Ingeniería Electrónica, Robótica y Mecatrónica por la Universidad de Sevilla en 2020, y de Máster en Ingeniería Biomédica y Salud Digital por la Universidad de Sevilla en 2021. Actualmente cursa el Programa de Doctorado en Ingeniería Electrónica, Automática y de Telecomunicación por la Universidad de Sevilla y desarrolla su actividad laboral en el Centro Nacional de Aceleradores. Ha versado sus Trabajos Fin de Estudios y Tesis doctoral en tecnologías para criopreservación de nematodos y tejido cardiovascular.

# Targeting Enzymes and Transporters for Enhanced Drug Delivery

Francisco José Rueda Espinosa

**Summary**—Prodrugs are bioreversible, cunning drug derivatives, which can be converted into a parent/active drugs in the organism. They must possess qualities like effective absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME), alongside stability and selectivity to be pharmacologically valuable. Traditional prodrug design is aimed to modify drug properties to mask undesirable features, but modern approaches aim to target physiological enzymes and transporters, enhancing both therapeutic efficacy and convenience. This review outlines modern prodrug synthesis techniques and their clinical benefits, exemplified with various prodrugs (ie: Valganciclovir, L-Val-Zanamivir) and their metabolic pathways, as well as specific targets such as PEPT1 carrier, or valaciclovirase enzyme (VACVase) are exposed.

**Keywords**— Prodrugs, parent drugs, transport proteins, enzymes, bioavailability.

## 1. INTRODUCTION

Prodrugs are bioreversible, cunning drug derivatives, which can be converted into a parent/active drugs in the organism. Given their therapeutic nature, they must have effective absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) within the organism, plus features to be chemically stable, to be selective towards particular sites in the body, and to not have toxicity, otherwise the prodrug wouldn't have any pharmacological interest [1].

Although prodrugs have been increasingly popular, the current advancements in biotechnology are leaning towards mastering features like: directing and increasing an efficient drug delivery by targeting physiological enzymes and transporters, in order to address critical diseases and to enhance convenient drug consumption [2][3].

This review focuses on the up-to-date techniques to synthesize prodrugs and the clinical advantages that prodrugs come along with, all of this illustrated with several examples of actual prodrugs and part of their synthesis and metabolic pathways.

## 2. CHALLENGES THAT PRODRUGS CAN OVERCOME

Given the several drawbacks that some parent drugs may entail, prodrugs aim to mask those inconvenient features. According to several sources, one of the basic objectives of prodrugs is merely **pharmacological**: to im-

prove solubility, chemical stability and organoleptic properties of the compound. For instance, if drugs are not soluble in water, we may need to harness any transporter if we want it to arrive in the bloodstream, which is water-based. Furthermore, drugs' side-effects are also a spot-light of research, in order to synthesize prodrugs that minimize irritation, pain, drowsiness, diarrhea and so forth, after drug administration. There is a well-known example: because of the acidity and irritability of salicylic acid, a much more convenient alternative was to acetylate by esterifying the hydroxyl group of the second carbon using acetic anhydride in acid medium, giving rise to acetyl salicylic acid (Fig 1), which did not show those adverse effects.

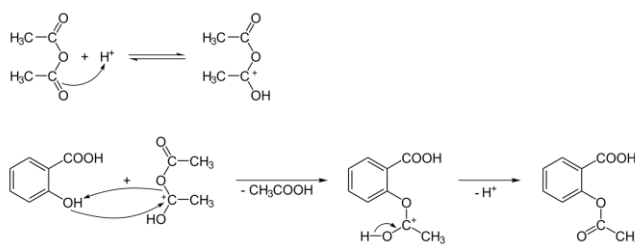


Fig 1. Acetyl salicylic acid synthesis from salicylic acid.

Moreover, there are two additional objectives when it comes to designing a prodrug. It is paying attention to the **pharmacokinetics** and **pharmacodynamics** of the compound. The former term refers to the time profile of the drug, to enhance its absorption through biological barriers [4] and to increase selectivity and stability of the active agent. The latter refers to decreasing toxicity, ascertaining the correct dosage and improving the active agent's clinical properties, in other words, making it more effective than the parent drug [5][6][7].

### 3. THE TRADITIONAL PRODRUG DESIGN VS THE “HI-(BIO)TECH” PRODRUG DESIGN

Traditional prodrug design approaches aimed to modify the physicochemical features of active agents in order to mask undesirable consequences of them. For instance, low solubility either in lipids or in water, undesirable taste, irritation or pain after administration and so on [7].

In contrast with the previous prodrug approaches, the current advances in biochemistry and molecular biology provide novel insights into membrane transporters and enzyme function and expression, giving rise to prodrug strategies that allow specific targeting. This new approach involves attaching pro-moieties to a parent drug for it to target transporters or enzymes, as if an enzyme-substrate reaction was physiologically happening. The main outcome of this technique is enhancing not only drug selectivity but also bioavailability and permitting faster activation in the organism [8][6].

### 4. TARGETING ENZYMES AND TRANSMEMBRANE CARRIERS

The advent of the molecular revolution has paved the way for the modern prodrug strategy we have already introduced. In this approach, pro-moieties are covalently linked to the molecule of interest, enabling selective targeting of particular transporters or enzymes. This hi-tech method shows considerable potential in improving the bioavailability and selectivity of active agents with unfavourable characteristics [7][9].

#### 4.1. Transmembrane transport protein targeting PEPT1 in the intestine

Transporters or carriers are integral proteins embedded in the plasma membrane of all organisms. They play a central role in the influx and efflux of molecules in and out of cells. Drug transport via physiological carriers have received attention in oral drug delivery. Moreover, numerous recent studies researching membrane-transporter-mediated delivery have revealed tremendous improvements in drug absorption and oral bioavailability without compromising intestinal membrane integrity [10].

When it comes to transmembrane carriers, the pharmaceutical field tends to look towards those in intestinal enterocytes. These include the organic anion transporters (OAT) family [10][12], organic cation transporter (OCT)

family [13][14], sodium dependent bile acid transporter (ASBT) [15][16][17], sodium-dependent glucose transporter (SGLT) family[18], oligopeptide transporter (PEPT1) [19][20][21][22], and so forth.

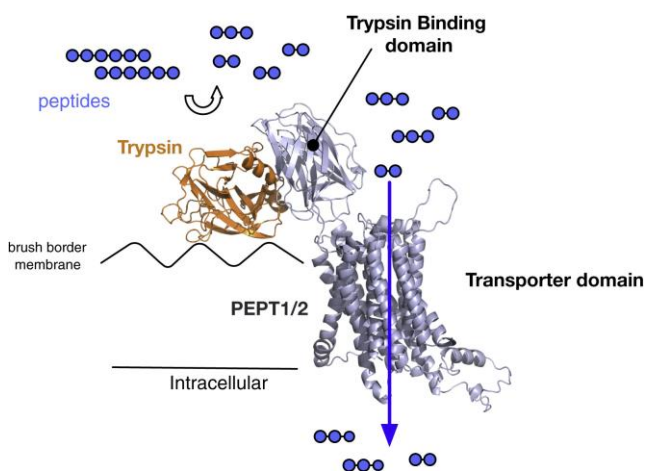


Fig 2. Ribbon structure of PEPT1/2 transporters, a crucial spotlight in prodrug synthesis for faster drug entrance within enterocytes. Figure extracted from [23].

For instance, the proton-coupled-oligopeptide transporter PEPT1 (Fig 2) has captured the greatest attention as a drug transport pathway. PEPT1 shows a wide distribution throughout the entire small intestine, broad high capacity and substrate specificity including dipeptides, tripeptides, and peptidomimetic drugs [24][10]. A variety of amino acid and oligopeptide prodrugs have been studied recently to check suitability as PEPT1 substrates, including anticancer drugs, antiviral drugs, antiosteoporotic drugs, and more. Structure–activity relationship studies have shown that mono amino acid and dipeptide ester prodrugs generally provide enhanced PEPT1-mediated transport, resulting in improved oral absorption and bioavailability [6].

We can broaden horizons on some examples of this modern approach of prodrug design, that aims to improve the oral absorption of Zanamivir, a flu treatment, by targeting PEPT1 for transporter-mediated absorption [25]. L-Valyl-Zanamivir, prodrug of Zanamivir, shows more than three times a higher uptake by PEPT1-overexpressing-cells compared to Zanamivir. This demonstrates that this prodrug approach has a great potential to enable the possibility for oral L-Valyl-Zanamivir therapy, since no oral uptake of Zanamivir exists as illustrated in Fig 3 [26].

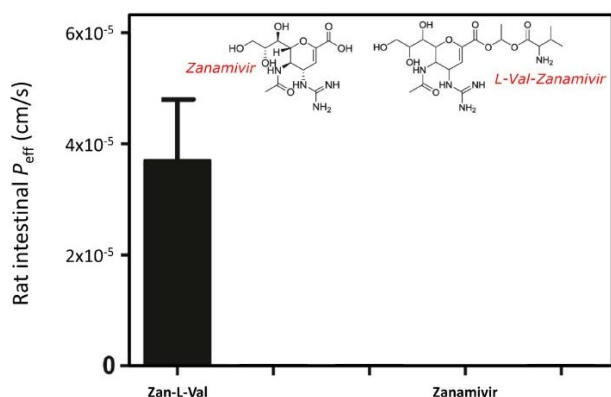


Fig 3. Molecular structure of Zanamivir and its L-valyl prodrug, and the permeability of Zanamivir and its amino acidic prodrug. Modified from [6].

L-Val-Zanamivir can be synthesized by esterifying a modified l-valine moiety in the carboxy group of zanamivir, plus two more linked reactions. That is the procedure followed in a research carried out by the University of Michigan's the College of Pharmacy, where the same moiety we are looking for to synthesize the acyloxy ester prodrug of Zanamivir was added to Boc-Zanamivir. The reactions schemes are provided in Fig 4.

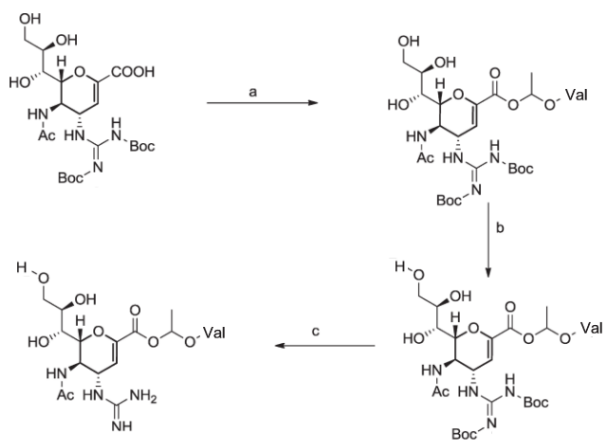


Fig 4. (a) L-Val-COCH(CH<sub>3</sub>)Cl, triethylamine, dichloromethane; (b) HOH, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), dimethylformamide; (c) trifluoroacetic acid, dichloromethane. Figure modified from [27].

Similarly, to increase intestinal permeability, the implementation of this strategy for guanidine-containing analogues different from l-valine like l-isoleucine, and l-phenylalanine, via targeting PEPT1 protein, was also effective [28][29]. Moreover, PEPT1-targeting prodrug approaches involving bisphosphonates, glucosamine, decitabine, and oleanolic acid have shown enhanced intestinal absorption too [10][30][31].

As we have exposed, formulating a mechanistic prodrug design to target PEPT transporters can significantly enhance oral absorption, paving the way for easier oral treatments. Nevertheless, a key struggle in prodrug advancement lies in evaluating the kinetics of activation within living organisms. Additionally, comprehensive exploration of the toxicity profiles of pro-moieties and prodrugs relative to their parent compounds is of the utmost importance [10].

### 4.3. Enzyme targeting for faster liberation

For a prodrug to have a pharmacological interest, activation of the compound is important. Some prodrugs are activated by esterase activity, yet further affinity between the prodrug and the enzyme may lead to a faster activation. Several enzymes are involved in the activation of prodrugs such as oxidoreductases and hydrolytic enzymes.

Some examples of prodrugs activated by oxidoreductases are anticancer drugs such as cyclophosphamide and ifosfamide, which are activated by 4-hydroxylation. Another example, this time regarding hydrolytic enzymes, is phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), which catalyzes the hydrolysis of phospholipid-based prodrugs. Therefore, phosphate or glyceride-moiety linkage results into enzymatic activity, giving rise to the possibility to target this specific enzyme when fast liberation is needed [32].

Moreover, the enzyme Valacyclovirase (VACVase) activates antiviral l-valyl-prodrugs like Valacyclovir and Valganciclovir, converting them into their parent active drugs, Acyclovir and Ganciclovir, commonly prescribed for treating infections caused by herpes simplex viruses or varicella-zoster virus [33][34][35]. These parent drugs exhibit low oral absorption, but their prodrugs significantly enhance not only absorption but also activation. Activation by VACVase of these amino acid ester prodrugs is performed by hydrolytically cleave the proagent to L-valine and the corresponding active agent (Fig 5). Additionally, VACVase also activates prodrugs of other antiviral and anticancer drugs.[6][36][37].

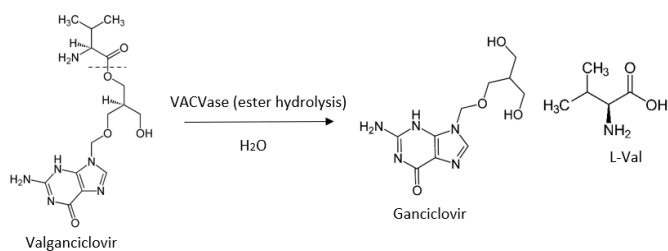


Fig 5. Valganciclovir activation via VACVase-catalyzed hydrolyzation.

A final example could be highlighting the role of human carboxylesterase (hCE) types 1 and 2, that hydrolyze prodrugs with ester bonds such as some of them described previously in the present document. hCE catalytic site contains Ser, His, and Gln, where the hydroxyl group in the Ser attacks the carbonyl group of the ester prodrug, and the other amino acids stabilize the complex [32].

## 5. FUTURE PERSPECTIVES

I reckon that the prodrugs field has been taken up a notch in the past ten years, and it can be noticed with the faster remedies we have in this day and age towards any disease, compared to those some decades ago.

Science is progressing at a breakneck speed, since these techniques described in the present review have not been the only ones developed. Other approaches include nanoparticles guidance of drugs [38] or either nanoencapsulation of compounds in organic nanoparticles to direct them to their correct destination [39]. Different approaches to tackle the same issue are possible thanks to science. However, there always needs to be more researches to overcome the difficulties we still find today in formulating these life-saving compounds [40].

## 6. ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank MoleQla for giving any student the opportunity to research on whatever topic in order to make up an article. I reckon that writing articles is a core part of researchers' life, towards which students have to be prepared under any circumstances.

## REFERENCIAS

[1] Najjar, A., Najjar, A., & Karaman, R. (2020). Newly developed prodrugs and prodrugs in development; an insight of the recent years. *Molecules*, 25(4), 884.  
 [2] HK, H. (2000). Targeted prodrug design to optimize drug delivery. *AAPS Pharmsci*, 2, 1-11.  
 [3] Cabrera, S., & Torrubia, A. D. (2010). Profármacos: pasado, presente y futuro. *Anales de Química de la RSEQ*, 106(3), 207-207.  
 [4] Yang, R., Wei, T., Goldberg, H., Wang, W., Cul-lion, K., & Kohane, D. S. (2017). Getting drugs across biological barriers. *Advanced*

*Materials*, 29(37), 1606596.  
 [5] Zawilska, J. B., Wojcieszak, J., & Olejniczak, A. B. (2013). Prodrugs: a challenge for the drug de-velopment. *Pharmacological reports*, 65(1), 1-14.  
 [6] Dahan, A., Zimmermann, E. M., & Ben-Shabat, S. (2014). Modern prodrug design for targeted oral drug delivery. *Molecules*, 19(10), 16489-16505.  
 [7] Redasani, V. K., & Bari, S. B. (2015). Prodrug design: Perspectives, approaches and applications in medicinal chemistry. Academic Press.  
 [8] Kumar, S., Sharma, B., Bhardwaj, T. R., & Singh, R. K. (2021). Design, synthesis and studies on novel polymeric prodrugs of erlotinib for colon drug delivery. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemis-try-Anti-Cancer Agents)*, 21(3), 383-392.  
 [9] Abet, V., Filace, F., Recio, J., Alvarez-Builla, J., & Burgos, C. (2017). Prodrug approach: An overview of recent cases. *European journal of medicinal chemistry*, 127, 810-827.  
 [10] Pangen, R., Kang, S., Jha, S. K., Subedi, L., & Park, J. W. (2021). Intestinal membrane transporter-mediated approaches to improve oral drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51, 137-158.  
 [11] Kato, K., Shirasaka, Y., Kuraoka, E., Kikuchi, A., Iguchi, M., Suzuki, H., ... & Tamai, I. (2010). Intestinal absorption mechanism of tebipenem pivoxil, a novel oral carbapenem: involvement of human OATP family in apical membrane transport. *Molecular Pharmaceutics*, 7(5), 1747-1756.  
 [12] Tamai, I. (2012). Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters. *Advanced drug delivery reviews*, 64(6), 508-514.  
 [13] Jonker, J. W., & Schinkel, A. H. (2004). Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(1), 2-9.  
 [14] Koepsell, H., Lips, K., & Volk, C. (2007). Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharmaceutical research*, 24, 1227-1251.  
 [15] Balakrishnan, A., & Polli, J. E. (2006). Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target. *Molecular pharmaceutics*, 3(3), 223-230.  
 [16] Kolhatkar, V., & Polli, J. E. (2012). Structural requirements of bile acid transporters: C-3 and C-7 modifications of steroidal hydroxyl groups. *European journal of pharmaceutical sciences*, 46(1-2), 86-99.  
 [17] Zheng, X., & Polli, J. E. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of potential sustained release prodrugs via targeting ASBT. *International journal of pharmaceutics*, 396(1-2), 111-118.  
 [18] Cao, X., Gibbs, S. T., Fang, L., Miller, H. A., Landowski, C. P., Shin, H. C., ... & Sun, D. (2006). Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. *Pharmaceutical research*, 23, 1675-1686.  
 [19] Brandsch, M., Knütter, I., & Bosse-Doenecke, E. (2008). Pharmaceutical and pharmacological importance of peptide transporters. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60(5), 543-585.  
 [20] Kikuchi, A., Tomoyasu, T., Tanaka, M., Kanamitsu, K., Sasabe, H., Maeda, T., ... & Tamai, I. (2009). Peptide derivation of poorly absorbable drug allows intestinal absorption via peptide transporter. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(5), 1775-1787.  
 [21] Lee, V. H., Chu, C., Mahlin, E. D., Basu, S. K., Ann, D. K., Bolger, M. B., ... & Okamoto, C. T. (1999). Biopharmaceutics of transmucosal peptide and protein drug administration: role of transport mechanisms with a focus on the involvement of PepT1. *Journal of controlled release*, 62(1-2), 129-140.



- [22] Yang, B., & Smith, D. E. (2013). Significance of peptide transporter 1 in the intestinal permeability of valacyclovir in wild-type and PepT1 knockout mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(3), 608-614.
- [23] Beale, J. H., Parker, J. L., Samsudin, F., Barrett, A. L., Senan, A., Bird, L. E., ... & Newstead, S. (2015). Crystal structures of the extracellular domain from PepT1 and PepT2 provide novel insights into mammalian peptide transport. *Structure*, 23(10), 1889-1899.
- [24] Jappara, D., Wu, S. P., Hu, Y., & Smith, D. E. (2010). Significance and regional dependency of peptide transporter (PEPT) 1 in the intestinal permeability of glycylsarcosine: in situ single-pass perfusion studies in wild-type and Pept1 knockout mice. *Drug metabolism and disposition*, 38(10), 1740-1746.
- [25] Varghese Gupta, S., Gupta, D., Sun, J., Dahan, A., Tsume, Y., Hilfinger, J., ... & Amidon, G. L. (2011). Enhancing the intestinal membrane permeability of zanamivir: a carrier mediated prodrug approach. *Molecular pharmaceuticals*, 8(6), 2358-2367.
- [26] Miller, J. M., Dahan, A., Gupta, D., Varghese, S., & Amidon, G. L. (2010). Enabling the intestinal absorption of highly polar antiviral agents: ion-pair facilitated membrane permeation of zanamivir heptyl ester and guanidino oseltamivir. *Molecular pharmaceuticals*, 7(4), 1223-1234.
- [27] Varghese Gupta, S., Gupta, D., Sun, J., Dahan, A., Tsume, Y., Hilfinger, J., ... & Amidon, G. L. (2011). Enhancing the intestinal membrane permeability of zanamivir: a carrier mediated prodrug approach. *Molecular pharmaceuticals*, 8(6), 2358-2367.
- [28] Sun, L., Le, Z., He, S., Liu, J., Liu, L., Leong, K. W., ... & Chen, Y. (2020). Flash fabrication of orally targeted nanocomplexes for improved transport of salmon calcitonin across the intestine. *Molecular Pharmaceutics*, 17(3), 757-768.
- [29] Sun, Y., Gan, W., Lei, M., Jiang, W., Cheng, M., He, J., ... & Jin, Y. (2018). PEPT1-mediated prodrug strategy for oral delivery of peramivir. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 13(6), 555-565.
- [30] Cao, F., Gao, Y., Wang, M., Fang, L., & Ping, Q. (2013). Propylene glycol-linked amino acid/dipeptide diester prodrugs of oleanolic acid for PepT1-mediated transport: Synthesis, intestinal permeability, and pharmacokinetics. *Molecular Pharmaceutics*, 10(4), 1378-1387.
- [31] Tao, W., Zhao, D., Sun, M., Li, M., Zhang, X., He, Z., ... & Sun, J. (2017). Enzymatic activation of double-targeted 5'-O-I-valyl-decitabine prodrug by biphenyl hydrolase-like protein and its molecular design basis. *Drug delivery and translational research*, 7, 304-311.
- [32] Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2021). Enzyme Models—From Catalysis to Prodrugs. *Molecules*, 26(11), 3248.
- [33] Arnal, J., Gonzalez-Alvarez, I., Bermejo, M., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Kopp, S., ... & Barends, D. M. (2008). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(12), 5061-5073.
- [34] SHIGLE, T. L., & HANDY, V. W. (2022). Pharmacology of Drugs Used in Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor Therapies. *Manual of Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 145.
- [35] Maillard, M., Gong, L., Nishii, R., Yang, J. J., Whirl-Carrillo, M., & Klein, T. E. (2022). PharmGKB summary: acyclovir/ganciclovir pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, 32(5), 201-208.
- [36] Markovic, M., Ben-Shabat, S., & Dahan, A. (2020). Computational simulations to guide enzyme-mediated prodrug activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3621.
- [37] Lai, L., Xu, Z., Zhou, J., Lee, K. D., & Amidon, G. L. (2008). Molecular basis of prodrug activation by human valacyclovirase, an  $\alpha$ -amino acid ester hydrolase. *Journal of biological chemistry*, 283(14), 9318-9327.
- [38] Liu, Y., Yang, G., Jin, S., Xu, L., & Zhao, C. X. (2020). Development of high-drug-loading nanoparticles. *ChemPlusChem*, 85(9), 2143-2157.
- [39] Barrios, C. R., Khiar, N., Valdivia, V., & Partida, A. P. Z. (2015). Síntesis de nuevos nanoveectores para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. *Biosaia: Revista de los másteres de Biotecnología Sanitaria y Biotecnología Ambiental, Industrial y Alimentaria*, (4).
- [40] Najjar, A., & Karaman, R. (2019). Successes, failures, and future prospects of prodrugs and their clinical impact. *Expert opinion on drug discovery*, 14(3), 199-220.



**Francisco José Rueda Espinosa**, First year biotechnology student at the Faculty of Experimental Sciences of Pablo de Olavide University (Seville, Spain). He has a strong interest in biochemistry and the molecular basis of biological structures and drugs, in order to ascertain their atomic interactions within organisms.

# How does Paracetamol know where it hurts?

Bianca Marele

**Abstract**— Paracetamol is a widely used medicine that may not raise too much interest in the casual citizen. However, even if it is so used, there are still many secrets around its mechanism of action. In this review, we will develop paracetamol's context, chemical and structural properties, how it acts within the organism including its metabolization and action regarding the central nervous system and even endocannabinoid receptors; and adverse effects, in order to show the complexity behind such a mundane compound.

**Palabras Claves**— Analgesic, Endocannabinoid system, Hepatic, Paracetamol.

## 1. INTRODUCTION

Paracetamol (its name in Europe) or acetaminophen (its name in the USA) is an antiseptic and antipyretic medicine used worldwide, whose names come from its chemical structure, N-acetyl-para-aminophenol [1]. This drug was first introduced in the pharmacological market in 1955 by McNeil Laboratories and has gained a lot of popularity since then [1]. Nonetheless, even if it was discovered more than a century ago, there are still many enigmas around it, specially regarding its mechanism of action.

It is a medicine with a broad range of dosages and forms of use, making it versatile among lots of patients and a great option for relieving pain and fever without complications. However, even if its correct dosage is safe, an overdose could be really dangerous, easily resulting in death.

- The first step: mild pain (including non-opioid analgesics with or without adjuvants) [2].
- The second step: moderate pain (including weak opioids with or without non-opioid analgesics and with or without adjuvants) [2].
- The third step: severe and persistent pain (including potent opioids with or without non-opioid analgesics, and with or without adjuvants) [2].

Lastly, even if paracetamol shares analgesic and antipyretic properties with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), it is not included in this category because of its lack of anti-inflammatory activity, so it is used in patients in which the use of NSAIDs is contraindicated (patients with gastric ulcers, in pregnant women...) since paracetamol does not induce the gastrointestinal side effects of NSAIDs and acts very similarly to them [1].

## 2. PARACETAMOL'S IMPORTANCE

### 2.1. Pharmaceutical Context

At the end of the 19<sup>th</sup> century, two doctors at the University of Strasbourg discovered by accident the antipyretic function of acetanilide, a molecule very cheap to produce but also highly toxic [1]. From here, a huge research movement happened around finding less toxic derivatives of this molecule but with the same properties. Harmon Northrop Morse was able to synthesize in 1878 two interesting compounds, phenacetin and paracetamol, which acted as antiseptics and antipyretics [1]. Even though they were extensively used, phenacetin started to show a cancerogenic effect when overdosed, and was subsequently removed from the market, leaving paracetamol as the principal and safer antiseptic (Figure 1) that, as said earlier, entered the pharmacological market in 1955 [1].

All of this research and experimentation led to its use at almost any pain level, and is included in all of the three steps of the World Health Organization (WHO) analgesic ladder, a classification created for the use of analgesics in cancer patients based on pain intensity [1], [2], being:

### 2.2. Chemical Structure and Pill Composition

Paracetamol or N-acetyl-para-aminophenol (Figure 1) is a small molecule containing many functional groups, which are a carbonyl group (the ketone), an amino group, and an aromatic group containing a hydroxyl group (phenol). The phenol gives the molecule a reducing power [3], and both the phenol and the amino groups increase the molecule's solubility in polar solvents like water because of their capability of forming hydrogen bonds. However, paracetamol is more soluble in other polar solvents such as alcohols [4].

Regarding paracetamol pills, the leaflet of tablets with 500mg of this compound indicates that they have a composition of 500mg of the active substance (paracetamol), and maize starch, purified talc, stearic acid, povidone, and soluble starch as excipients [5]. The most important parts of the excipient are the stearic acid and povidone. Stearic acid is used for a progressive release of paracetamol in the organism using for example melt pelletisation [6], and povidone is used as the binder of the pills, giving them sufficient crushing strength and optimal disintegration time [7].

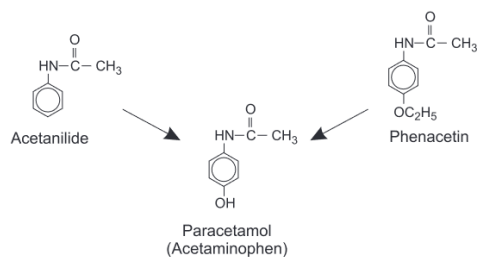


Figure 1. Chemical structure of acetanilide, phenacetin and paracetamol, showing their similarities and functional groups [1].

### 3. MECHANISMS OF ACTION

#### 3.1. Metabolism of Paracetamol

Paracetamol is well tolerated by the gastrointestinal system [8], and the liver is the most involved organ in the metabolism of paracetamol. First, paracetamol is absorbed in the gastrointestinal tract and around 90% of it goes through hepatic glucuronide (40-67%) and sulphate (20-46%) conjugation to form nonthreatening metabolites that will be excreted in urine, among some other metabolites and unchanged paracetamol (<5%) (Figure 2) [9]. After this, there is still a percentage of paracetamol that has not been metabolized (5-15%), which will be oxidized by the CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4, and CYP2A6 subfamilies of the P450 mixed-function oxidase system, whose product is N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) [9]. NAPQI is toxic, but when bound with glutathione and further processes, it becomes a non-toxic cysteine or mercaptate conjugate, that will be normally excreted in urine like the rest of paracetamol's metabolites [9].

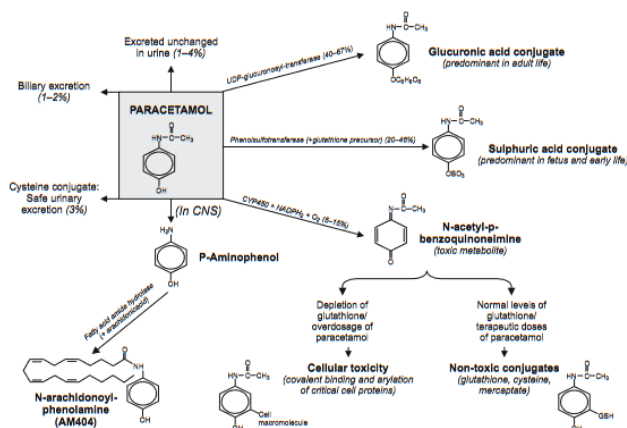


Figure 2. Summary of paracetamol's metabolism into its metabolites and their excretion pathways [9].

#### 3.2. First Theories

There have been many doubts around how paracetamol works, and it is still unclear. The first ideas arised from the similarities of paracetamol to NSAIDs, which prevents the conversion of arachidonic acid into prostaglandin H-PGH<sub>2</sub> by prostaglandin H synthase (PGHS), an enzyme that includes the cyclooxygenase (COX) activity, with isoenzymes

COX-1, COX-2 and COX-3, and peroxidase (POX) activity [1], [3]. NSAIDs inhibit COX enzymes, that is why they work as anti-inflammatories, but after some experimentation it was seen that paracetamol does not act like that, so the hypothesis of paracetamol acting as an antipyretic and analgesic does not come from inhibiting prostaglandin formation, or at least not centrally, maybe just peripherally [3].

Another option was that paracetamol did not inhibit COX enzymes directly, instead, it used its reducing power from the phenol to inactivate COX enzymes by converting them into their oxidized form, specially disrupting the tyrosyl radical step of the COX pathway [3]. Another possible use for this reducing power was to reduce free peroxides such as peroxyxynitrate, which excite PGHs, but this could only happen if the concentration of peroxides was not too high [3]. An example of high concentrations of peroxides are inflammatory responses, which would in some way explain the analgesic activity of paracetamol and why it is not an anti-inflammatory [3].

Concurrently, the theories turned to the nervous system, specifically to the nitric oxide synthase (NOS), the descending serotonergic pathway and the "self-synergy" [1], [3]. On one hand, the nitric oxide (NO) synthesis takes place when the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor is activated, increasing neuronal activity and facilitating nociception (the neuronal impulse for pain); paracetamol has been shown to have indirect inhibitory actions on these NOS since it inhibits the expression of the inducible NOS gene in RAW 264.7 macrophages [3], [10].

On the other hand, the serotonergic pathway uses serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT) in order to influence neurons into synapsing with afferent neurons by projections down the spinal cord, inhibiting the effect on the pain signal before it is transmitted to the central nervous system (CNS) and leading to an analgesic activity; paracetamol has been shown to have again an indirect action here, since in experiments with rats the analgesical activity of paracetamol decreased when the spinal pathway was lesioned, and further experiments with 5-HT receptor antagonists proved that paracetamol was related to these receptors because with the presence of these antagonists the antinociception activity of paracetamol decreased too [3].

Last of all, the "self-synergy" is a property from paracetamol when it is administered into the brain and spinal cord at the same time, producing synergistic antinociception [3]. Since paracetamol does not bind to opioid receptors, endogenous opioids could participate in the antinociceptive action of paracetamol because in some experiments the synergism of paracetamol decreased when opioid receptors' antagonists were administered [3].

#### 3.3. Paracetamol and the Endocannabinoid System

One of the most convincing and recent mechanisms for paracetamol's analgesic action is its influence on the endocannabinoid system. Endocannabinoids are cannabinoids that come from the human body, not from plants, which activate the subsequent cannabinoid receptors [11].

These receptors are G-protein-coupled receptors called cannabinoid-1 (CB1), mostly found in brain structures, and cannabinoid-2 (CB2), mostly found in immune system cells in the periphery [11]. Endocannabinoids are derived from arachidonic acid (AA), anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG), synthesized when needed with a fast termination of their effect; another participant in this system is the enzyme called fatty acid amide hydrolase (FAAH), which degrades AEA into AA and hydrolyzes anandamide [11], [12].

Paracetamol can act as a pro-drug for the endocannabinoid system, activating it by undergoing deacetylation, forming p-aminophenol, which is bound to AA by the FAAH (Figure 3) following a nucleophile substitution to carbonyl in the brain and spinal cord, and producing AM-404, which is a central COX and FAAH inhibitor, a weak CB1 activator and inhibits cellular uptake of AEA and anandamide [11], [12]. All of this makes the endocannabinoid system participate in the antinociceptive effect of paracetamol by activating the CB1 receptors, which enhances the serotonergic pathway; and increasing the number of endocannabinoids by inhibiting their degradative enzymes (COX and FAAH), changing the synthesis pathway of AA into producing endocannabinoids because of the COX inhibition and decreasing the cellular uptake of these endocannabinoids [11].

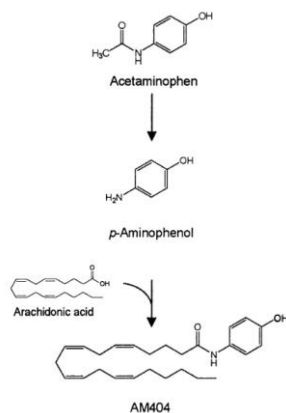


Figure 3. Formation of AM-404 by binding p-aminophenol with arachidonic acid [12].

## 4. SIDE EFFECTS

### 4.1. Therapeutic Doses

Paracetamol can be administered in many ways, including tablets, effervescent tablets, suspension, oral liquid medicine, rectal suppositories and intravenously [1]. The dosage varies, ranging between 325 mg, 500 mg, 750 mg or even 1000 mg of paracetamol in oral medicaments [1]. It is proven that paracetamol taken in its correct dosage, leaving 4 hours between each dose and not taking more than 4 of them in 24 hours, does not lead to heavy side effects even with alcohol consumption, but urticaria or problems with the respiratory system could occasionally happen [5], [8].

### 4.2. Overdosage

The real risk of paracetamol appears when having an overdose, since it would lead to hepatotoxicity. As we have seen earlier, paracetamol is metabolized into many metabolites in the liver, including NAPQI. NAPQI could be easily converted into a harmless cysteine or mercaptate conjugate by binding with glutathione [9]. However, an overdose of paracetamol would increase the amount of NAPQI to a point in which its quantity would outrun glutathione supply and regeneration [9]. In this conditions, free NAPQI would covalently bind to crucial cell proteins, even leading to cell death, including oxidation of enzymes, DNA fragmentation, an increased production of nitrogen and oxygen free radicals... [9].

There are three stages of paracetamol overdose:

- Stage I: after half an hour to 24 hours ingestion the patient can suffer non specific clinical signs but appear normal [9].
- Stage II: from 24 to 72 hours after ingestion the patient shows signs mimicking infectious hepatitis. Aspartate aminotransferase (AST) is the best way to detect the hepatotoxicity at this point [9].
- Stage III: from 72 to 96 hours after ingestion the patient reaches the maximum level of hepatotoxicity, which could end in hepatic failure or death if multiorgan failure happens. However, patients that survive this stage can recover completely without sequelae [9].

There is an antidote for paracetamol poisoning, which is N-acetyl-cysteine (NAC). NAC works as a glutathione precursor and even substitute, increasing its production and neutralizing NAPQI, and can also increase the substrate for sulfonation, which is normally excreted in urine, decreasing the pathways of NAPQI synthesis.

## 5. CONCLUSIONS

Paracetamol is a practical analgesic and antipyretic, with a wide scope of therapeutic indications, ranging from common fever to relieving cancer patient's severe pain, proven over time to be safe at its correct dosage, even having an efficient antidote in case of overdose, and it is a good option for people who should not take NSAIDs or even for children. Its mechanism of action remains still unclear, this could happen because many mechanisms participate simultaneously (we have seen many options) and none of them can sustain those functions sufficiently. Nonetheless, paracetamol's relationship with the endocannabinoid system appears to be the most likely explanation for its analgesic and antipyretic action, leaving an entertaining reflection on how we are so careful around cannabinoids nowadays, but we have used a potential one for decades.

So, to answer the common question of "how does paracetamol know where it hurts"? Well, it simply inhibits the pain in the whole body, affecting inevitably the area in which we want to alleviate the pain.

## REFERENCIAS

- [1] M. Józwiak-Bebenista and J. Z. Nowak, "Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern," *Acta Pol. Pharm.*, vol. 71, no. 1, pp. 11–23, 2014.
- [2] A. A. Anekar, J. M. Hendrix, and M. Cascella, "WHO Analgesic Ladder," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Apr. 26, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
- [3] K. Toussaint *et al.*, "What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works?," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 35, no. 6, pp. 617–638, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01143.x.
- [4] R. A. Granberg and Å. C. Rasmuson, "Solubility of Paracetamol in Pure Solvents," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 44, no. 6, pp. 1391–1395, Nov. 1999, doi: 10.1021/je990124v.
- [5] "Paracetamol 500mg Tablets - Patient Information Leaflet (PIL) - (emc)." Accessed: Apr. 27, 2024. [Online]. Available: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5164/pil#gref>
- [6] M. Grassi, D. Voinovich, M. Moneghini, E. Franceschinis, B. Perissutti, and J. Filipovic-Grcic, "Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/stearic acid sustained release delivery system," *J. Controlled Release*, vol. 88, no. 3, pp. 381–391, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0168-3659(03)00011-7.
- [7] E. K. Njega, S. M. Maru, and L. J. Tirop, "The binder effect of povidone on the mechanical properties of paracetamol containing tablets," *East Cent. Afr. J. Pharm. Sci.*, vol. 21, no. 1–3, Art. no. 1–3, 2018.
- [8] G. G. Graham, K. F. Scott, and R. O. Day, "Tolerability of paracetamol," *Drug Saf.*, vol. 28, no. 3, pp. 227–240, 2005, doi: 10.2165/00002018-200528030-00004.
- [9] A. Bertolini, A. Ferrari, A. Ottani, S. Guerzoni, R. Tacchi, and S. Leone, "Paracetamol: new vistas of an old drug," *CNS Drug Rev.*, vol. 12, no. 3–4, pp. 250–275, 2006, doi: 10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.
- [10] Y. S. Ryu *et al.*, "Acetaminophen Inhibits iNOS Gene Expression in RAW 264.7 Macrophages: Differential Regulation of NF- $\kappa$ B by Acetaminophen and Salicylates," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 272, no. 3, pp. 758–764, Jun. 2000, doi: 10.1006/bbrc.2000.2863.
- [11] R. D. Topuz, Ö. Gündüz, Ç. H. Karadağ, and A. Ulugöl, "Non-opioid Analgesics and the Endocannabinoid System," *Balk. Med. J.*, vol. 37, no. 6, pp. 309–315, Nov. 2020, doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.6.66.
- [12] E. D. Högestätt *et al.*, "Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System \*," *J. Biol. Chem.*, vol. 280, no. 36, pp. 31405–31412, Sep. 2005, doi: 10.1074/jbc.M501489200.



**Bianca Marele** is a first year Biotechnology student at the Faculty of Experimental Sciences (Universidad Pablo de Olavide). Her interests are diverse but related to astrobiology and genetic engineering.

# Caracterización de tintes rojos en seda: cromatografía líquida de alta resolución y espectroscopía infrarroja

Maira Morales Muñoz

**Resumen**—La caracterización de los colorantes rojos de las obras textiles de seda aporta información sobre la manufactura, datación, comercio y sociedad de un momento histórico. El objetivo de este artículo es comparar la determinación de estos tintes por medio de la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier mediante reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) y reflectancia difusa (DRIFTS), una técnica no destructiva, frente a la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos indican que ATR-FTIR y DRIFTS permiten la caracterización de las antraquinonas en un tejido de seda, pero no ofrecen resultados concluyentes en la diferenciación entre colorantes vegetales y animales. En conclusión, la espectroscopía FTIR como técnica analítica no destructiva es una buena opción para determinar los colorantes rojos de forma general, aunque para concretar el tipo de tinte se debe recurrir a la cromatografía líquida.

**Palabras Claves**—Antraquinona, colorantes, cromatografía, espectroscopía, infrarroja.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las sedas rojas usadas para la creación de obras textiles tienen gran relevancia dentro de los bienes patrimoniales, siendo dichas fibras y tintes reflejo de riqueza y poder dentro de la sociedad[1].

Los colorantes de color rojo pertenecen al grupo de las antraquinonas, los cuales son compuestos aromáticos polihidroxilados que agrupan a numerosos tintes. Dichos colorantes pueden ser de origen vegetal, como la rubia o granza (familia *Rubiaceae*); o de origen animal, como la cochinilla o kermes (familia *Coccoidea*).

La comercialización de estos tintes se da desde el segundo milenio antes de Cristo por la cuenca del mediterráneo, Europa central y Asia[1],[2],[3], siendo la mayoría de ellos sustituidos progresivamente por la cochinilla americana (*Coccoidea*) en el s. XVI, puesto que su capacidad tintórea era superior[1] y su recolección más fácil[4]. En el siglo XIX todo colorante orgánico caerá en desuso por los nuevos tintes sintéticos[5].

La caracterización de los tintes de color rojo es una importante fuente de información histórica, comercial y conservativa, siendo ese el principal objetivo de este artículo.

Habitualmente la determinación de los tintes orgánicos se ha realizado por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)[6],[7],[8], sin embargo, en este artículo se plantea la caracterización de los colorantes rojos por medio de la espectroscopía infrarroja transformada por Fourier mediante reflectancia total atenuada (ATR-FTIR)[9] y mediante reflectancia difusa (DRIFTS)[10],[11], ya que ambas tienen la posibilidad de ser usadas como técnicas analíticas no destructivas.

## 2. COMPONENTES DE LOS TINTES ROJOS.

En los colorantes antraquinonason sus principales componentes y sus enlaces moleculares los que hacen posible su caracterización con las técnicas analíticas. La Figura 1 representa las diferentes estructuras moleculares de los compuestos por los que son reconocibles los diferentes tintes rojos[1]. De este modo, se concreta que la rubia se detecta por la alizarina (Fig.1.1) y la purpurina (1.2), el kermes por el ácido kermésico (Fig.1.3), la cochinilla por el ácido cármico (Fig.1.4) y la laca india por el ácido lacaiico (Fig.1.5)[1],[6],[8].

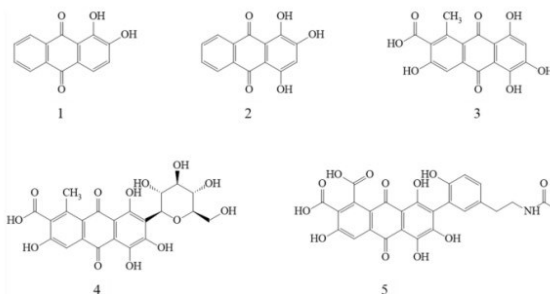


Fig. 1.: Estructuras moleculares de los principales tintes rojos orgánicos: 1.1 Alizarina, 1.2. Purpurina, 1.3. Ácido kermésico, 1.4. Ácido cármico, 5. Ácido lacaiico. Fuente: Aceto [1]

## 3. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

La cromatografía líquida de alta resolución es una técnica analítica mínimamente invasiva que requiere muestras representativas de menos de 5µm de la obra de arte, empleándose principalmente para la caracterización de compuestos orgánicos y tintes textiles.

La cromatografía es un método físico, en el que los componentes de una mezcla compleja se van separando en un tubo entre dos fases no miscibles, una fija llamada

estacionaria y otra móvil que fluye a través de la estacionaria, la cual arrastra los componentes de la mezcla introducida. En el HPLC la fase estacionaria es un sólido adsorbente y la móvil un líquido, en la que al introducir una mezcla soluble de sustancias de distinta polaridad, se desplaza a través del tubo a diferentes velocidades según su afinidad con una de las dos fases, mientras mayor sea la afinidad de los compuestos con el sólido mayor es su retención[12] (Tabla 1).

Al colocar un detector en la salida del tubo se obtiene un cromatograma, el cual representa el momento en el que los componentes de la mezcla han sido adsorbidos por la fase estacionaria mientras fluían en la móvil, por lo que los picos de la gráfica en el eje del tiempo marcan unaidentificación cualitativa, mientras que la altura refleja la cantidad.[12]

La aplicación de esta técnica para la caracterización de los diferentes colorantes rojos es posible verla en la tabla 1[8].

TABLA 1  
DATOS CROMATOGRÁFICOS PARA LOS COLORANTES DE ANTRAQUINONAS

Tinte identificado	Tiempo de retención(min)	Compuesto identificado
Rubia	24,9	Alizarina
Rubia	28,8	Purpurina
Kermés	21,9	Ácido kermésico
Cochinilla	13,6	Ácido cármico
Laca india	16,6	Ácido lacaaico

Tabla retocada. Fuente: Al-Sharairi et al. [8].

#### 4. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La espectroscopía infrarroja se basa en la determinación de los enlaces moleculares de una muestra al vibrar, cuando absorben una longitud de onda concreta de radiación infrarroja (IR). Como esta radiación se aplica a una sección de la muestra, se puede concretar la fracción que ha absorbido la longitud de onda, haciendo un análisis semicuantitativo[10],[13].

El FTIR usa un algoritmo matemático, la transformada de Fourier (FT), para transformar los datos recogidos por un detector en un espectro que represente las vibraciones de los enlaces dentro de una molécula en el eje de las longitudes de onda[10].

Es una técnica analítica que permite la caracterización de compuestos orgánicos e inorgánicos, por lo que parece ser muy apropiada para determinar los materiales que constituyen las sedas rojas, mediante el uso de sus modos no invasivos: la Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier mediante reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) y mediante reflectancia difusa (DRIFTS).

ATR-FTIR se basa en la reflexión interna total, midiendo los cambios de un haz de infrarrojo reflejado interna-

mente al entrar en contacto con la muestra a través de un cristal con un alto índice de refracción, como son los de seleniuro de zinc (ZnSe) o diamante[10],[13].

En DRIFTS, al penetrar un haz de infrarrojo en una muestra se producen energía reflejada especular y difusa, la primera ocurre en la superficie de la muestra cuando no absorbe la radiación, mientras que la difusa penetra en la muestra interactuando con las partículas y obteniendo la información espectral de absorción del infrarrojo. DRIFTS optimiza la energía reflejada difusa y minimiza la especular[10],[11].

#### 5. CARACTERIZACIÓN DE LAS SEDAS ROJAS MEDIANTE FTIR

Existen distintas investigaciones que han caracterizado tejidos de seda por ATR-FTIR [8],[14],[7]. Para ello han determinado sus bandas características en: 3277cm<sup>-1</sup> asignada a la amina alifática primaria con estiramiento asimétrico y simétrico N-H, la banda de 1700-1590cm<sup>-1</sup> correspondiente a vibraciones de estiramiento de C=O de la amida I, la banda de 1590-1440cm<sup>-1</sup> se atribuye a flexiones de NAH y C≡N de la amida II, y en 1190-1280cm<sup>-1</sup> a vibraciones de flexiones de N-H y estiramiento de C≡N de la amida III, la banda de 1620cm<sup>-1</sup> corresponde al grupo nitro con alargamiento asimétrico de NO<sub>2</sub> y estiramientos de C=O. La débil banda de 1400-1390cm<sup>-1</sup> se asigna a la sericina[7],[8]. La Figura 2 muestra el espectro de absorbancia de ATR-FTIR de la seda (color amarillo).

Antes de caracterizar los colorantes antraquinonas, se debe decir que el empleo de los mismos se hacía normalmente mezclando tintes vegetales con animales, concretamente rubia con cochinilla[2] y de este modo era posible conseguir una mayor variedad de tonos, mayor intensidad o abaratamiento de las materias primas. Por ello, los estudios realizados hasta el momento centran su interés en la diferenciación de estos dos tintes[8], [14].

La rubia se caracteriza por la banda de 1100-1600cm<sup>-1</sup> en las vibraciones del estiramiento del enlace C=C, grupos C=O conjugados, grupos carbonilo y grupos OH. Y la cochinilla se determina en la banda de 1100-1700 cm<sup>-1</sup> en los estiramientos del enlace C=C, grupos C=O conjugados, grupos carbonilo y grupos OH[8],[14]. En base a la descripción de las caracterizaciones de estos dos colorantes si bien es posible determinar que ambos componentes pueden estar presentes en una misma muestra no se puede afirmar de forma concluyente. La figura 2 muestra un espectro ATR-FTIR de los tintes cochinilla y rubia (color rojo) sustraído de otro espectro que recoge las absorciones IR de la seda con los colorantes (color azul) y permite observar que en el espectro azul es imposible discernir entre el patrón vibracional de la seda con los tintes y la seda incolora, esto se debe a que se crea un fuerte enlace intermolecular entre la estructura de la seda y la de los tintes.

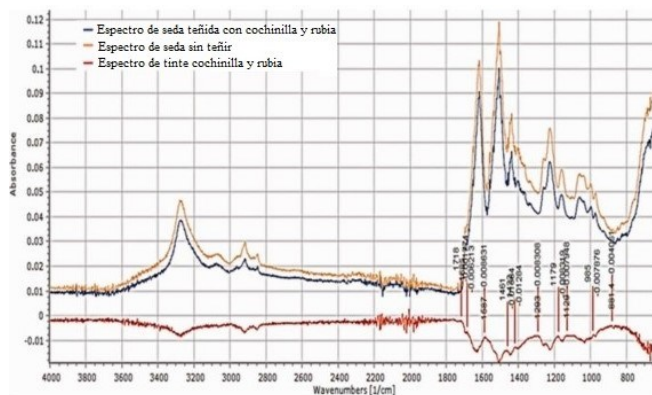


Fig. 2: En azul: espectro de seda teñida con cochinilla y rubia, en amarillo: espectro de seda sin teñir, y en rojo: espectro de colorantes cochinilla y rubia. Imagen retocada. Fuente: Al-Sharairi et al[8].

Las investigaciones llevadas a cabo para caracterizar los colorantes rojos orgánicos con FTIR [8],[14],[11] muestran que su diferenciación dentro de los espectros es muy compleja, más aún si tintes vegetales y animales se emplearon conjuntamente para teñir el tejido como era habitual, pues sus espectros vibracionales se superponen, haciendo que los resultados sean poco concluyentes[8]. Así pues, la similitud de las antraquinonas en sus enlaces moleculares hace que su diferenciación por medio de esta técnica sea prácticamente imposible

Para afrontar este reto, en la actualidad se han realizado diferentes estudios que han tratado de caracterizar tintes orgánicos rojos (de forma general) en tejidos de seda, gracias a software informáticos que permiten la sustracción de espectros y dejan visibles los datos que se requieren conocer. Un ejemplo de ellos es Omnic Spectra Software 9.1.24[14], que ha sido empleado para restar el espectro de la seda incolora y permitir la visualización de los tintes por diferentes autores [8], [14].

## 5. CONCLUSIONES

En conclusión, la espectroscopía FTIR en su modo ATR-FTIR y DRIFTS permite una primera aproximación en la determinación de los compuestos que hay en un tejido de seda rojo, ya que puede ofrecer información sobre si hay un colorante antraquinona, e incluso caracterizar de forma no concluyente si es vegetal o animal. Sin embargo, para conseguir una mayor apreciación es necesario complementar esta técnica analítica con otras mínimamente invasivas, como HPLC.

## REFERENCIAS

- [1] A. Maurizio, «Pigments – the palette of organic colourants in wall paintings», *Archaeological and Anthropological Sciences*, vol. 13, n.º 10, 2021, doi: 10.1007/s12520-021-01392-3.
- [2] A. M. Á. Pino, «Los ornamentos en las iglesias zaragozanas: siglos XVI-XVIII. Aportaciones al estudio de los talleres de bordado y las artes textiles en Aragón en la edad moderna», <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>, Universidad de Zaragoza, 1997. Accedido: 15 de abril de 2022. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=159498>
- [3] L. R. Peinado, «La producción textil en al-Andalus: origen y

desarrollo», *Anales de Historia del Arte*, vol. 22, n.º Esp. (II), Art. n.º Esp. (II), 2012, doi: 10.5209/rev\_ANHA.2013.v23.41572.

[4] A. R. Caparrós, «Aproximación a los tintes históricos», en *Textil e indumentaria [Recurso electrónico]: materias, técnicas y evolución: 31 de marzo al 3 de abril de 2003*, Facultad de Geografía e Historia de la U.C.M., 2003, ISBN 84-607-9593-4, págs. 29-43, 2003, pp. 29-43. Accedido: 4 de abril de 2022. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3108599>

[5] F. Celis, C. Segura, J. S. Gómez-Jeria, M. Campos-Vallette, y S. Sanchez-Cortes, «Analysis of biomolecules in cochineal dyed archaeological textiles by surface-enhanced Raman spectroscopy», *Sci Rep*, vol. 11, n.º 1, Art. n.º 1, mar. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-86074-9.

[6] A. Serrano, A. van den Doel, M. van Bommel, J. Hallett, I. Joosten, y K. J. van den Berg, «Investigation of crimson-dyed fibres for a new approach on the characterization of cochineal and kermes dyes in historical textiles», *Analytica Chimica Acta*, vol. 897, pp. 116-127, oct. 2015, doi: 10.1016/j.aca.2015.09.046.

[7] M. Śliwka-Kaszyńska et al., «Multi-Technique Investigation of Grave Robes from 17th and 18th Century Crypts Using Combined Spectroscopic, Spectrometric Techniques, and New-Generation Sequencing», *Materials*, vol. 14, n.º 13, Art. n.º 13, ene. 2021, doi: 10.3390/ma14133535.

[8] N. Al-Sharairi, I. C. A. Sandu, V. Vasilache, y I. Sandu, «Recognition of natural silk fibers, dyes and metal threads of historical Romanian textile fragments using the multi-analytical techniques approach», *Textile Research Journal*, vol. 90, n.º 15-16, pp. 1671-1688, ago. 2020, doi: 10.1177/0040517519898827.

[9] S. Vahur, U. Knuutinen, y I. Leito, «ATR-FT-IR spectroscopy in the region of 500–230cm<sup>-1</sup> for identification of inorganic red pigments», *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 73, n.º 4, pp. 764-771, ago. 2009, doi: 10.1016/j.saa.2009.03.027.

[10] M. M. Beasley, E. J. Bartelink, L. Taylor, y R. M. Miller, «Comparison of transmission FTIR, ATR, and DRIFT spectra: implications for assessment of bone bioapatite diagenesis», *Journal of Archaeological Science*, vol. 46, pp. 16-22, jun. 2014, doi: 10.1016/j.jas.2014.03.008.

[11] M. Manfredi, E. Barberis, M. Aceto, y E. Marengo, «Non-invasive characterization of colorants by portable diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) spectroscopy and chemometrics», *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 181, pp. 171-179, jun. 2017, doi: 10.1016/j.saa.2017.03.039.

[12] *La ciencia y el arte: ciencias experimentales y conservación del patrimonio histórico*. Madrid: Secretaría General Técnica, Subdirección General de Publicaciones, Información y Documentación: Instituto del Patrimonio Histórico Español, 2008.

[13] T. J. U. Thompson, M. Gauthier, y M. Islam, «The application of a new method of Fourier Transform Infrared Spectroscopy to the analysis of burned bone», *Journal of Archaeological Science*, vol. 36, n.º 3, pp. 910-914, mar. 2009, doi: 10.1016/j.jas.2008.11.013.

[14] D. Jemo y D. Parac-Osterman, «Revealing the Origin: The Secrets of Textile Fragments Hidden Inside the 19th Century Chasuble from Dubrovnik», *Materials*, vol. 14, n.º 16, Art. n.º 16, ene. 2021, doi: 10.3390/ma14164650.

**Maira Morales Muñoz** es titulada en Restauración y Conservación de Bienes Culturales





por la Universidad de Sevilla. Especializada en Restauración textil y escultura en el IAPH. Desde 2008 hasta el 2023 ha sido empleada de la empresa ANBAR, responsable de restauración y conservación de la Mezquita-Catedral de Córdoba. Actualmente cursa el Máster de Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico en la Universidad Pablo de Olavide.

# La problemática de los graffitis en el patrimonio histórico. Análisis del proyecto de restauración de las fachadas del Palacio Nacional en México.

Teresita López Ortega

**Resumen**—Entre las diversas problemáticas que afronta la conservación en monumentos históricos, está el daño ocasionado por los graffitis. En este artículo se presentan las características composicionales de las pinturas utilizadas en los graffitis y se discuten sus efectos en la alteración de piedra y los tratamientos y recubrimientos desarrollados como medidas de protección. Así mismo, se expone el caso del Palacio Nacional en México, un edificio que tiene alto riesgo de ser vandalizado con este tipo de expresiones y en el que se han realizado diversos estudios e intervenciones de conservación y restauración para minimizar los daños por graffitis. Este ejemplo sirve de antecedente para comprender la casuística de otros edificios en la ciudad con problemáticas similares.

**Palabras Claves**— Antigraffiti, Limpieza, Piedra, Protección, Vandálico.



## 1. INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la conservación, existen diferentes factores de alteración, relacionados con las características propias de los materiales constitutivos de los bienes patrimoniales y sus interacciones con el medio que los rodea. Dentro de los factores de tipo antrópico se encuentran los actos vandálicos, donde tradicionalmente se han incluido los graffitis. Este tipo de acciones, afectan en la materialidad de los monumentos y también en la forma en la que se aprecian, motivo por el que se invierte gran cantidad de recursos en su eliminación. Esta situación ha favorecido el desarrollo de investigaciones para dar solución a esta problemática, mediante el desarrollo de métodos de limpieza y materiales antigraffiti o capas de protección que eviten una mayor alteración en los monumentos [1], [2].

Como un ejemplo de aplicación práctica de estos estudios, se presenta el proyecto que llevaron a cabo especialistas en conservación en el Palacio Nacional de la Ciudad de México, como respuesta a la alteración ocasionada por las marchas o protestas, en específico las ocurridas en 2020 por parte de grupos feministas. Estos sucesos, afectaron considerablemente las fachadas por la cantidad de graffitis que se realizaron, causando daños en la apreciación del edificio y alteración de la piedra [3]. En este contexto, este artículo efectúa una revisión de este proyecto y discute, la investigación realizada y las acciones de conservación y restauración tomadas para sugerir posibles nuevas líneas de investigación.

## 2. LA PROBLEMÁTICA DE LOS GRAFFITIS EN PATRIMONIO HISTÓRICO

### 2.1. ¿Qué son los graffitis y cómo afectan?

Se conoce como graffitis a los dibujos, pintadas, manchas, incisiones, garabatos no deseados que se aplican de forma intencional en lugares públicos y los monumentos históricos, como expresión social y/o protesta con el objetivo que sean vistos por el mayor número de personas. A pesar de ello, estos graffitis pueden afectar social y económicamente a las zonas afectadas favoreciendo el deterioro y devaluación de las mismas [1],[4].

Los graffitis utilizan diferentes técnicas y materiales, entre los que destacan: las pinturas en aerosol, bombas de pintura, papeles pintados con consignas y pintura a base agua, entre otros. En los bienes patrimoniales, estos productos causan alteraciones al penetrar en los poros de la piedra u otros materiales constructivos. Su eliminación requiere de varios procesos de limpieza que generan la erosión y el desgaste de la superficie original [5], [6]. En los últimos años, el valor de los graffitis como reflejos de la situación social que vive un país, así como las problemáticas asociadas a su eliminación han abierto la discusión sobre si deben o no conservarse. Por este motivo, en algunos proyectos de conservación, éstos se registran junto con los daños y quedan documentados antes de decidir qué hacer con ellos.

### 2.2. Estudio de la composición de los graffitis

Los graffitis son realizados principalmente con pinturas en aerosol, porque ofrecen facilidad de aplicación, rapidez y sirven para cualquier tipo de soporte. Las pinturas en aerosol están compuestas por: pigmentos, aglutinan-

tes, cargas inertes, plastificantes y un disolvente que ayuda a fluir y facilita la penetración al sustrato. Entre los disolventes más habituales destacan: derivados de hidrocarburos (xileno y tolueno), oxigenados (cetonas, ésteres, ésteres de glicol y alcoholes) y agua [1].

Para proponer un proceso de limpieza y productos adecuados es importante caracterizar antes las pinturas. Es por ello, que se han desarrollado diversos estudios con técnicas analíticas como: Fluorescencia de Rayos X (FRX), Microscopía Electrónica de Barrido con Espectroscopía de Energía Dispersiva (MEB-EDS), Espectrometría Infrarrojo (FTIR), con el objetivo de caracterizar las pinturas en aerosol y determinar su efecto en los poros de la piedra [1]. De acuerdo con la información proporcionada por estos estudios las pinturas usadas en los graffitis están compuestas por pigmentos orgánicos e inorgánicos, entre los que destaca: el óxido de titanio, óxidos de hierro, de aluminio, carbonato de calcio y talco como cargas. En cuanto a los aglutinantes, se trata de polímeros como las resinas alquídicas, alquido-nitrocelulosa, poliuretanos, poliésteres, resinas epóxicas, resinas acrílicas y vinílicas [1].

### 3. MÉTODOS DE PROTECCIÓN Y ELIMINACIÓN DE GRAFFITIS

#### 3.1. Productos antigraffiti como medida de protección.

Como un tratamiento complementario a la limpieza mecánica y química, está la aplicación de productos de protección con el objetivo de cubrir la superficie de la piedra, facilitar la limpieza de las pintadas, disminuir los efectos negativos en el patrimonio, así como, evitar altos costos en las intervenciones constantes.

Según Ricci, *et al.* [2] los antigraffiti se dividen en dos tipos:

1. Los productos de sacrificio, que se componen de: ceras, acrilatos, polisacáridos y se eliminan junto con la capa de pintura del graffitis durante la limpieza, por lo tanto, deben aplicarse nuevamente.

2. Los recubrimientos permanentes, que suelen estar compuestos por: poliuretanos, fluorocarburos y alquil alcoxi silanos, estos dificultan la adhesión de la pintura a la superficie de piedra, facilitan su eliminación y deben resistir varios ciclos de limpieza.

Las características que deben cumplir estas capas de protección son: ser transparentes, baja tensión superficial, durabilidad en exteriores, reversibilidad mediante limpiezas suaves, permeabilidad al vapor de agua y repelen al agua.

Es muy importante conocer la composición de la superficie pétrea y su textura antes de aplicar uno u otro tratamiento [2]. Diversos autores coinciden que la aplicación de un producto antigraffiti mejora el proceso de eliminación en comparación con la piedra sin tratar, sin embargo, es necesario hacer estudios previos antes de aplicarlos, ya que los resultados dependen del tipo de piedra, del color y composición de la pintura a eliminar y de las características del producto antigraffiti [2], [7], [8].

#### 3.2. LIMPIEZA DE GRAFFITIS

Para la limpieza de graffitis, se utilizan procesos tradicionales que combinan métodos mecánicos, químicos, agua, arenas finas a presión, láser, limpieza ultrasónica, e incluso se están desarrollando métodos biológicos [1].

El agua no suele eliminar la pintura, debido a que en ocasiones estas son insolubles al agua. De acuerdo con la bibliografía métodos efectivos pueden ser el agua a presión en combinación con arena fina, que opera desgastando la superficie de la piedra y los métodos de limpieza con disolventes aplicados en compresas.

A pesar de ello, durante la limpieza de los graffitis resulta difícil remover completamente la pintura, debido a que esta suele haber penetrado en la estructura interna de la piedra. También es habitual generar machas o halos blanquecinos durante el proceso de limpieza. Además, al insistir en la limpieza de la superficie es habitual que esta se desgaste y sufra pérdida de cohesión [7]. En los casos en los que se realizan limpiezas sobre superficies tratadas con antigraffiti existen también algunos inconvenientes. Dependiendo de la composición de la capa antigraffiti, los disolventes pueden retirar también parte de la capa protectora y dejar una superficie heterogénea que pierde su función de barrera.

El láser, también se ha utilizado para la limpieza en graffitis, pero en ciertos casos, se ha apreciado el calentamiento de la superficie pétrea o el cambio de color de algunas pinturas, por lo que resulta importante la selección de los parámetros de irradiación (longitud de onda, fluencia, frecuencia y duración de los pulsos) para cada problema específico, y se considera un proceso costoso porque implica mayor cantidad de pruebas, calibración y además no siempre se cuenta con el equipo.

Existen algunos estudios basados en los métodos biológicos para la remoción de los graffitis, los cuales se basan en la utilización de microorganismos, capaces de biodegradar los componentes de la pintura sintética en aerosol, para lo cual se tienen que estudiar previamente los mecanismos de degradación de los componentes de la pintura [1].

### 4. PROYECTO DE CONSERVACIÓN Y RESTAURACIÓN DE PALACIO NACIONAL EN MÉXICO.

#### 4.1. La problemática por resolver

A continuación, se presenta el caso de conservación y restauración de las fachadas del Palacio Nacional en la Ciudad de México, trabajo que realizó un equipo de especialistas en respuesta a los actos vandálicos sucedidos el 14, 18 de febrero y 8 de marzo del 2020, durante diferentes manifestaciones sociales que afectaron las fachadas [10]. Estas fueron afectadas por pintas con aerosol, golpes, rayaduras y globos con pintura [3].

En cuanto a la relevancia histórica del edificio, en este lugar estuvo la casa del último gobernante Mexica, Moctezuma II y en el s. XVI, Hernán Cortes hizo edificar su palacio a la usanza ibérica sobre este último [3]. Posteriormente se convirtió en el Palacio Virreinal y en la ac-

tualidad, es el Palacio Nacional sede del gobierno ejecutivo. En este espacio han sucedido diversos acontecimientos históricos, por lo tanto, el edificio cuenta con varios estilos arquitectónicos debido a sus remodelaciones, como se observa en la Figura. 1.



Figura 1. Vista general del Palacio Nacional [3].

Este edificio representa el poder del país, por tal motivo, es común, que las marchas salgan de una de las avenidas principales, como es la avenida Reforma (donde hay diversos monumentos y esculturas) y culminen frente al Palacio Nacional, es por ello, que se ve afectado por actos vandálicos como los graffitis, por lo que se tiene que dar una solución preventiva a largo plazo.

#### 4.2. Los tratamientos realizados en las fachadas del Palacio Nacional

Las actividades que realizaron en el proyecto fueron: Registro fotográfico, gráfico y documentación de daños, análisis de color por colorimetría, composición mineralógica (microscopía estereoscópica y petrografía) con el objetivo de conocer el tipo de piedra y estado de alteración de esta. También hicieron pruebas de limpieza con geles y disolventes para la remoción de los restos de pintura y finalmente como medida de protección, se utilizó un recubrimiento de sacrificio con el fin de proteger la superficie de la piedra, que funcionaría como barrera antigraffiti [3].



Fig. 2. Detalle de fachada de Palacio Nacional con graffitis. Fig.3. Vista de la fachada después de los procesos de restauración [3]

La fachada está conformada por toba cristalina andesítica y por roca basáltica en el guardapolvo, sobre la que se aplicaron geles compuestos por una base de un polímero orgánico con diferentes disolventes polares y no polares. Durante el proceso limpiaron un 90% la pintura [3].

Respecto al uso de capas de protección antigraffitis, en otros edificios del centro histórico en los que se ha utilizado pinturas comerciales antigraffiti, estas formaron una película impermeable en la piedra, lo que causó desprendimientos ocasionados por la disolución y cristalización de sales en el interior de la piedra, al no poder cristalizar en el exterior y, además, formaron una película de apariencia plástica. Por ello,

en el Palacio probaron otro método con un recubrimiento elaborado con materiales compatibles, porosos y que pueden ser removidos con métodos mecánicos. Realizaron pruebas para formar una capa de sacrificio con el producto comercial Oxi-2, que es una argamasa a base de cal y arena fina 2:1 con pigmentos (dependiendo el tono del sillar a cubrir, hicieron pruebas de 10 x 10 cm y seleccionaron 8 tonos diferentes) ésta la mezclaron con el producto comercial Acrilatex<sup>1</sup> al 3%, un aditivo acrílico para morteros con el que se buscaba darle mayor adherencia a la roca, incrementar la cohesión del recubrimiento y su resistencia ante la intemperie. Finalmente, se aplicó con brocha seleccionando el tono similar al sillar, lo hicieron de manera alternada con lo que lograron la integración visual de la fachada [3]. El Resultado fue un acabado mate que a la vez protegía la piedra, se puso en las seis hileras de sillares, es decir en el primer nivel de la fachada principal que es la zona con mayor riesgo ante la aplicación de los graffitis [3]. Este recubrimiento está en prueba y pretenden perdure varias limpiezas y posteriormente se volvería a aplicar. Estos son materiales compatibles con la roca y que no sellan los poros por el bajo porcentaje del acrílico. Debido a que en la zona existe un alto nivel freático, una capa impermeable no sería adecuada por los ciclos de cristalización de sales en la roca.

#### 4.3. Propuestas de monitoreo de la durabilidad de los tratamientos antigraffiti.

Como parte de los tratamientos de conservación realizados en el Palacio Nacional, es aconsejable realizar un seguimiento de los productos aplicados, para evaluar su durabilidad.

Para el caso de las capas antigraffiti, existen varios estudios como el realizado por García, Rz-Maribona, *et al.* [9] para evaluar el cambio de apariencia (el color y brillo), tomando mediciones en probetas con colorímetro y brilómetro antes y después de la aplicación, así como evaluando las propiedades hídricas de los sustratos porosos antes y después de ser tratados. Los investigadores resaltan la importancia de la realización de estas pruebas en laboratorio previas a las aplicaciones [9]. Al contar con estas mediciones de referencia a meses de la aplicación del producto antigraffiti, se podrán determinar de forma sistemática cambios en la apariencia, su resistencia a las limpiezas, y posteriormente, definir los periodos de una nueva aplicación. Otra metodología empleada habitualmente para la evaluación de las películas antigraffiti, son las cámaras de intemperismo que determinan su comportamiento frente a la radiación ultravioleta, los ciclos de humedad y la limpieza con diferentes disolventes, antes y después del envejecimiento para pronosticar la vida útil de las capas antigraffiti [6].

## 5. CONCLUSIONES

En cuanto a si deben o no conservarse, si bien los graffitis son reflejo de una situación social que se vive en un lugar, también afectan la integridad material de la piedra y los valores del bien cultural, considerándose un deterioro,

<sup>1</sup> Producto comercial base acrílico. Marca Comex (3).

que causa un impacto negativo en la apreciación y el significado sociocultural del inmueble.

Durante la limpieza de los graffitis con agua a presión, disolventes y/o laser, se dan transformaciones adversas en la piedra, sobre todo si se tienen que realizar limpiezas periódicas, que generan nuevas problemáticas de conservación.

Los productos antigraffitis disponibles han sido diseñados para materiales de construcción modernos, por lo que se requiere desarrollar productos antigraffiti para monumentos, que eviten los desprendimientos y problemas de sales registrados en la actualidad.

Las intervenciones de eliminación y protección de graffitis requieren además del seguimiento y evaluación de los resultados a mediano y largo plazo. Realizar pruebas de limpieza de nuevos graffitis, para determinar la efectividad y permanencia la capa propuesta y evaluar si permanece homogénea, o ésta se pierde con los disolventes y si resiste varias limpiezas. Comparar con resultados obtenidos en otros edificios con características similares y así establecer una capa de protección que pueda aplicarse de forma sistemática en otros monumentos expuestos a este riesgo.

## AGRADECIMIENTOS

Mtro. Juan Manuel Rocha y Rest. Diego Jauregui (CNCPC-INAH) por proporcionar el informe del proyecto al ser responsables de la supervisión de obra.

## REFERENCIAS

- [1] Sanmartin Patricia, F. Cappitelli, R. Mitchell. "Current methods of graffiti removal: A review" *Construction and Building Materials*, Volume 71, pp. 363-374, 2014.
- [2] Ch. Ricci, F. Gambino, M. Nervo, A. Piccirillo, *et al.* "Anti-Graffiti Coatings on Stones for Historical Buildings in Turin (NW Italy)." *Coatings*, Vol.10, pp.582, 2020. doi:10.3390/coatings10060582 22.
- [3] R. S. Medina Fernández. "Informe de actividades realizadas en el proyecto de conservación y restauración de la fachada principal del Palacio Nacional ", Ciudad de México, documento inédito, 2021.
- [4] Lettieri María Teresa, M. Masieri. "Surface characterization and effectiveness evaluation of anti-graffiti coatings on highly porous stone materials". *Applied Surface Science*, Vol. 288, pp. 466-477, 2014.
- [5] "Graffiti en el patrimonio Cultural: Conceptos, actores y aproximaciones" 1-3 de septiembre 2021. CNCPC-INAH. <https://www.youtube.com/watch?v=b45Vyq43kQ>.
- [6] R. Stefano, M. Fedel, S. Petrolli, F. Deflorian. "Characterization of the anti-graffiti properties of powder organic coatings applied in train field". *Coatings*, Vol. 7, No. 67, 2017. doi:10.3390/coatings7050067
- [7] P. M. Carmona-Quiroga, S. Martínez-Ramírez, y M. T. Blanco-Varela. "Fluorinated antigraffiti coating for natural Stone". *Materiales de construcción*, Vol. 58, N.º 289-290, Madrid, 2008.
- [8] P. M. Carmona-Quiroga. "Estudio del comportamiento de dos tratamientos antigraffiti como protectores de materiales de construcción". Depto. Petrología, UCM, Madrid, 2010.
- [9] O. García, I. Rz-Maribona, A. Gardei, M. Riedl, Y. Vanhellemont, M.L. Santarelli, J. Strupi Suput. "Estudio comparativo de la variación de las propiedades hídricas y el aspecto de la piedra natural y el ladrillo tras la aplicación de cuatro tipos de anti-graffiti". *Materiales de construcción*, Vol. 60, No. 297, pp-69-82, 2010.
- [10] <https://www.eluniversal.com.mx/metropoli/cdmx/abren-carpeta-de-investigacion-por-pintas-en-palacio-nacional/> febrero 2024.



**Teresita Lopez Ortega** Es licenciada en restauración por la Escuela Nacional de Conservación y Restauración (ENCRYM-INAH) (1997). Desde el 2003 a la fecha trabaja como restauradora en la Coordinación Nacional de Conservación del Patrimonio Cultural del Instituto Nacional de Antropología e Historia (CNCPC-INAH) en México, donde está a cargo de diferentes proyectos de conservación y restauración de bienes arqueológicos. Actualmente es alumna del máster de Diagnóstico del Patrimonio Histórico de la Universidad Pablo Olavide, Sevilla.

# Análisis del sustrato orgánico de hilos metálicos en tejidos hispanomusulmanes

Carmen Royo Fraguas

**Resumen**—La industria textil en la época hispanomusulmana alcanzó un alto grado de especialización, creando tejidos complejos en los que fueron profusamente utilizados los denominados hilos orgánicos metálicos, compuestos de una tira de piel o víscera animal cubierta con oro o plata dorada, que se enrollaba a un alma de fibra. El sustrato orgánico de este tipo de hilos ha sido poco estudiado y fundamentalmente se ha caracterizado utilizando técnicas microscópicas. Este estudio considera una revisión bibliográfica de los principales análisis que pueden realizarse sobre, incluyendo las investigaciones efectuadas en los últimos años desde la biología molecular, con el objetivo de identificar los diferentes estratos proteicos que componen los hilos metálicos, así como las posibles especies animales de procedencia. Sus resultados entregan información inédita hasta ahora, demostrando el potencial de la proteómica para el estudio de tejidos medievales, aunque todavía existen limitaciones técnicas que impiden su uso generalizado.

**Palabras Claves**—Al-Ándalus, biología molecular, hilos orgánicos metálicos, microscopía, proteómica.

## 1. INTRODUCCIÓN

La expansión musulmana marcó el desarrollo de la península ibérica durante la Edad Media, suponiendo numerosos cambios políticos, sociales y económicos. En este contexto, Al-Ándalus (711-1492) se convierte en una potencia de la industria textil, que establece fructíferas áreas de trabajo en los talleres mudéjares [1], mantiene relaciones comerciales con el territorio cristiano e incluso desarrolla un tipo propio de ligamento complejo denominado paño de arista.

Los tejidos andalusíes que se conservan en colecciones nacionales y extranjeras han sido estudiados desde diversas perspectivas, la mayoría enfocadas al conocimiento de la manufactura y las materias primas principales (fibras, tintes e hilos metálicos) [1], [2], la datación de las piezas [3] y su origen geográfico [4]; temáticas que continúan contando con proyectos en curso [5], [6].

Entre los hilos entorchados, los hilos orgánicos metálicos fueron los más utilizados en los textiles del Al-Ándalus. Este tipo de hilos están compuestos por tiras orgánicas plateadas y/o doradas enrolladas sobre un alma de seda o material celulósico. Sin embargo, a pesar de que el componente metálico se ha estudiado ampliamente, solo en los últimos años se ha avanzado en la investigación del sustrato orgánico. Este artículo recopila los principales análisis empleados para su identificación y caracterización y ofrece un análisis crítico de las ventajas y desventajas que presentan.

## 2. HILOS ORGÁNICOS METÁLICOS

Aunque reciben diferentes nombres, como oro bizantino, oro de Chipre u oropel [1], [7], [8], [4], su nombre más habitual es el de hilos orgánicos metálicos [9] o hilos metálicos de membrana [6], [10]. Este tipo de hilos está for-

mado por un alma fibrosa sobre la que se enrolla un sustrato orgánico que ha sido plateado o dorado [1] (Figura 1).

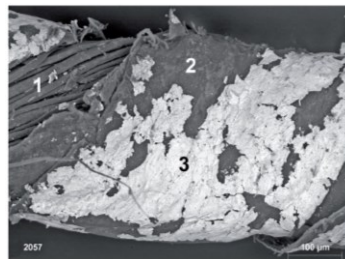


Fig. 1. Hilo orgánico metálico: (1) alma, (2) tira orgánica animal, (3) lámina metálica (Imágenes SEM de Borrego et al. [4]).

Aunque su origen en Europa es todavía incierto [6], en la península ibérica aparecen a partir de los siglos IX-X y perviven al menos hasta el siglo XIV. La flexibilidad que entregaba el sustrato orgánico se adaptaba a la complejidad de los textiles hispanomusulmanes y provocaba menos roturas durante el trabajo en telar, motivo por el que fueron profusamente utilizados en este periodo [4], aunque su naturaleza y las técnicas de ejecución fueron variando. [1]. Tras la expansión de tejidos de terciopelo en Europa en el siglo XV, este tipo de hilos sufrieron una paulatina sustitución por los hilos entorchados realizados con láminas metálicas [6].

En general, la composición de los metales responde a oro y plata dorada que, con el tiempo, se sustituyen por aleaciones de menor calidad que imitan el oro, incluso sin contenerlo [1]. Así mismo, el espesor de la lámina se irá reduciendo para rentabilizar su uso y abaratar costes. Por otra parte, la lámina de metal puede aparecer solamente en la cara externa o en ambas [4] y se aplicaba a la tira orgánica mediante sus propias exudaciones o gracias a adhesivos orgánicos como huevo o cola animal [6]. Respecto al sustrato en estudio, entre las distintas clasifica-

ciones de hilos metálicos existentes [7], [8], [9], Indictor et al. [9] los subdividen según si el origen del sustrato orgánico es celulósico (papel) o proteico (piel o vísceras). El primero está restringido al este de Asia, mientras que los de origen animal fueron utilizados en el resto del continente y Europa [6], respondiendo, en general, a cuero, pergamino y membrana de intestino o vejiga, cuyo componente principal son las proteínas de colágeno en todos los casos.

### 3. ANÁLISIS DEL SUSTRATO ORGÁNICO

#### 3.1. Microscopía óptica visible-ultravioleta

La observación de muestras en sección longitudinal o transversal por microscopía óptica, además de diferenciar los componentes del hilo metálico, permite la identificación preliminar del sustrato a partir del color y transparencia: cuero, si tiene apariencia oscura entre amarillo y marrón (Figura 2.a); pergamino, si es de color claro; o tripa, si es una tira más fina y translúcida [11], [12]. Si se utiliza lámpara de Wood, el sustrato orgánico puede distinguirse del resto de componentes por una intensa fluorescencia azulada asociada a su naturaleza proteica (Figura 2.b), a excepción del cuero, que probablemente presentará un tono oscuro debido al curtido con taninos [4].

La observación de cortes transversales también permite distinguir aspectos estructurales del tejido biológico según la organización de los grupos de colágeno y su grosor: las fibras de colágeno se disponen paralelas en el intestino, pero presentan una orientación más aleatoria en la piel. En esta última, además es posible apreciar las depresiones de los folículos pilosos, aunque en el caso del cuero podrían haber desaparecido por el curtido [11].

Si la observación no permite diferenciar la naturaleza del soporte pueden realizarse dos pruebas empíricas.

**Prueba de tinción con fucsina.** Permite diferenciar del papel ya que este reactivo tiene gran afinidad por las proteínas, por lo que si las muestras son de cuero, pergamino o vísceras se teñirán de color rojo (Figura 2.c), aunque en el caso del cuero, el color podría quedar enmascarado por la presencia de taninos [4].

**Prueba de combustión.** Permite confirmar que efectivamente existe un sustrato orgánico ya que al acercar la muestra a una llama se quemará o, al menos, se encogerá, mientras que si solo hay metal únicamente se producirá un cambio de color [12].

Aunque estas pruebas implican la destrucción de la muestra y entregan una información limitada y menos precisa, pueden servir para tomar decisiones en el proceso de intervención [12] cuando no se tiene acceso a otros análisis instrumentales.

#### 3.2. Microscopía electrónica

Gracias a su mayor resolución, con microscopía electrónica de transmisión (MET/TEM) es posible observar los constituyentes internos de las células que ayudan a diferenciar el tipo de sustrato. Esto se debe a que las fibras de colágeno y los fibroblastos son los componentes conoci-

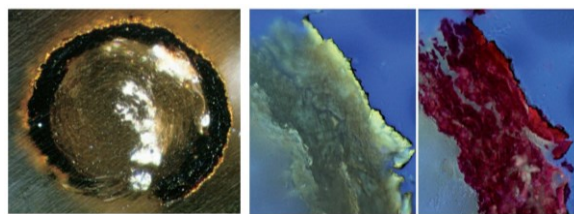


Fig. 2. Identificación del sustrato orgánico por microscopía: (a) Corte transversal de un hilo, se distingue una capa oscura de sustrato orgánico rodeando el núcleo de fibra y la fina lámina metálica dorada; (b) Muestra de sustrato orgánico dorado bajo lámpara de Wood, se observa fluorescencia azulada; (c) Muestra anterior tras la prueba de tinción con fucsina (Imágenes: (a) Museo Nacional de Artes Decorativas [1], (b) y (c) Borrego et al. [4]).

dos de los tejidos conjuntivos de sostén de las vísceras y la dermis, pero las células musculares lisas solo se encuentran en la pared de las vísceras [11].

Por su parte, con microscopía electrónica de barrido (MEB/SEM) es posible visualizar espacialmente la muestra (Figura 1) y el detector de energías dispersivas de rayos X acoplado (SEM-EDS) es útil en la identificación del metal, [4].

#### 3.3. Biología molecular: últimos avances

Los primeros estudios de biología molecular se realizan a principios de la década del 2000 por De Reyer et al. [11] mediante amplificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y con el objetivo de identificar los sustratos orgánicos, sus órganos de procedencia en el caso de las vísceras y el reconocimiento de las especies animales de las que podrían proceder. El ADN está presente en las células de todos los organismos y puede preservarse incluso en tejidos biológicos antiguos degradados, en cuyo análisis suele utilizarse ADN mitocondrial, debido a que puede replicarse una cantidad muy pequeña de muestra *in vitro* y obtener lo suficiente para ser analizado. Sin embargo, en este caso, los resultados todavía no fueron concluyentes para los objetivos arriba mencionados.

Más recientemente, la proteómica ha demostrado poder responder esta pregunta a partir del estudio del conjunto de proteínas expresadas por un tejido u otro sistema biológico. Las proteínas son biomoléculas de estructura compleja formadas por largas cadenas de aminoácidos que se unen por enlaces denominados peptídicos. Solamente existen veinte aminoácidos y sus secuencias están codificadas en el genoma de los seres vivos [13]. Por este motivo, esta área de la biología se ha aplicado con anterioridad al patrimonio cultural en los campos de la arqueología y la paleontología [14], [15], [16].

Las técnicas proteómicas entregan una amplia gama de información, desde la huella peptídica (PMF) que identifica los principales marcadores presentes en la muestra, al análisis del proteoma completo por espectrometría de masas (EM/MS) [13]. Aunque también se trata de una técnica que implica toma de muestra, tiene la ventaja de que es suficiente con menos de 0,1 mg de hilo; sin embargo, requiere de una preparación previa compleja. Al respecto de las especificaciones técnicas, Solazzo [13] indica que las técnicas más habituales para la solubilización y

desnaturalización de las proteínas son la cromatografía (digestión en solución) y la electroforesis (digestión en gel 1D o 2D). Para el análisis, el modo recomendado es la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), porque se obtiene un espectro de la secuencia de aminoácidos del péptido. Los métodos de ionización más utilizados son la desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI), que normalmente se acopla a un detector de tiempo de vuelo (MALDI-TOF); y la ionización por electrospray (ESI) que puede trabajarse con cromatografía líquida (ESI-LC-MS/MS). En el caso de ESI, se utilizan espectrómetros de trampa iónica (Q-TOF u Orbitraps). ESI-LC-MS/MS permite la caracterización de muestras más complejas que MALDI-TOF, como es el caso de los hilos orgánicos metálicos, en los que pueden encontrarse diferentes estratos proteicos (membrana y adhesivo de la lámina metálica). Posteriormente, los espectros de masas obtenidos deben ser comparados con bases de datos de proteomas.

Un estudio de Popowich et al. [10] ha sido el primero en mostrar resultados en la identificación de las especies de origen del sustrato orgánico de hilos metálicos medievales (en este caso, procedentes de Italia del siglo XIV) y su diferenciación de otros componentes orgánicos de la muestra, en el caso de existir, a partir de nano cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem Orbitrap (nanoLC-Orbitrap MS/MS). Recientemente, el mismo sistema ha sido utilizado satisfactoriamente para la identificación de hilos orgánicos de técnica asiática más modernos [17].

## 5. CONCLUSIONES

Aunque la información morfológica obtenida por microscopía es muy útil para llevar a cabo discriminaciones iniciales entre los sustratos de piel y vísceras puede resultar insuficiente y poco fiable.

Los últimos avances en biología molecular han relevado datos inéditos sobre las especies de origen, que pueden contribuir al estudio de las manufacturas textiles medievales, además de entregar información sobre otros aspectos como la disponibilidad de materiales o las relaciones comerciales.

Los resultados de los últimos estudios indican que la proteómica podría ser útil en el estudio de colecciones textiles andalusíes. Sin embargo, la preparación previa y los equipos instrumentales y humanos necesarios limitan un uso generalizado, si bien esto podría cambiar a medio plazo teniendo en cuenta que se trata de una disciplina en desarrollo con proyectos de investigación en curso.

## REFERENCIAS

- [1] VV.AA., «Tejidos hispanomusulmanes», *Bienes Cult. Rev. del Inst. Patrim. Histórico Español*, vol. 5, pp. 5-74, 2005.
- [2] L. Rodríguez y A. Cabrera, *La investigación textil y los nuevos métodos de estudio*. 2014.
- [3] A. Cabrera, «Textiles from the Museum of San Isidoro (León): New evidence for re-evaluating their chronology and provenance», *Mediev. Encount.*, vol. 25, n.º 1-2, pp. 59-95, 2019, doi: 10.1163/15700674-12340039.
- [4] P. Borrego et al., «Caracterización de materiales y análisis

técnico de tejidos medievales», *Ge-Conservacion*, vol. 12, pp. 6-30, 2017.

- [5] L. Rodríguez, «Las manufacturas textiles andalusíes: caracterización y estudio interdisciplinar», en *Libro de actas del I Coloquio de investigadores en textil y moda*, Terrassa: Centre de Documentació i Museu Tèxtil, 2017, pp. 211-214.
- [6] C. Scibè, C. Solazzo, T. Isetta, T. Lam, E. Vicenzi, y M. J. González, «Gilt leather threads in 11th-15th century textiles», en *11th Interim Meeting of the ICOM-CC Leather and Related Materials Working Group. Book of Abstracts*, ICOM-CC, 2019, pp. 52-53.
- [7] J. Darrah, J. A., & Black, «Metal threads and filaments», en *Recent advances in the conservation and analysis of artifacts. Jubilee conservation conference*, 1987, pp. 211-222.
- [8] M. Járó, «Gold embroidery and fabrics in europe: XI-XIV centuries», *Gold Bull.*, vol. 23, n.º 2, pp. 40-57, 1990, doi: 10.1007/BF03214711.
- [9] N. Indictor, R. J. Koestler, M. Wypyski, y A. E. Wardwell, «Metal threads made of proteinaceous substrates examined by scanning electron microscopy—energy dispersive x-ray spectrometry», *Stud. Conserv.*, vol. 34, n.º 4, pp. 171-182, 1989, doi: 10.1179/sic.1989.34.4.171.
- [10] A. K. Popowich, T. P. Cleland, y C. Solazzo, «Characterization of membrane metal threads by proteomics and analysis of a 14th c. thread from an Italian textile», *J. Cult. Herit.*, vol. 33, pp. 10-17, 2018, doi: 10.1016/j.culher.2018.03.007.
- [11] D. De Reyser, A. Y. Jeantet, S. Pilbout, A. Anglo, y M. Monnerot, «Organic metal threads in mediaeval textiles: methodological approach of their biological origin», *Stud. Conserv.*, vol. 47, n.º 2, pp. 122-133, 2002, doi: 10.1179/sic.2002.47.2.122.
- [12] M. Járó, «Metal thread variations and materiales simple methods of pre treatment identification for historical textiles», en *Conserving textiles: studies in honour of Ágnes Timár-Balázs*, ICCROM, 2004, pp. 68-76.
- [13] C. Solazzo, «Characterizing historical textiles and clothing with proteomics», *Conserv. Património*, vol. 31, pp. 97-114, 2019, doi: 10.14568/cp2018031.
- [14] R. Vinciguerra, A. De Chiaro, P. Pucci, G. Marino, y L. Birolo, «Proteomic strategies for cultural heritage: From bones to paintings», *Microchem. J.*, vol. 126, pp. 341-348, 2016, doi: 10.1016/j.microc.2015.12.024.
- [15] M. G. Giuffrida, R. Mazzoli, y E. Pessione, «Back to the past: deciphering cultural heritage secrets by protein identification», *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 102, n.º 13, pp. 5445-5455, 2018, doi: 10.1007/s00253-018-8963-z.
- [16] J. Hendy, F. Welker, B. Demarchi, C. Speller, C. Warinner, y M. J. Collins, «Assessing Ancient Protein Studies», *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, n.º 9, pp. 1689-1699, 2019.
- [17] A. Cheung, C. Solazzo, y W. shan Tsui, «Unveil the Gold-Revealing Metal Threads and Decorative Materials of Early Twentieth Century Traditional Chinese Children's Hats», *Stud. Conserv.*, pp. 1-18, 2020, doi: 10.1080/00393630.2020.1845922.



**Carmen Royo Fraguas** es conservadora-restauradora con especialidad en escultura por la Escuela Superior de Conservación y Restauración de Bienes Culturales de Aragón. Finalizó el Máster en Diagnóstico del Estado de Conservación del PH de la UPO en 2022. Desde 2015, se desarrolla profesionalmente en el Centro Nacional de Conservación y Restauración de Chile.



# The chemistry behind cooking

Ramón Alarcón Márquez

**Abstract**—Cooking is an activity whose complexity can be often underrated. This article will be looking at several processes related to cooking, briefly explaining their chemical background, results and purpose in the kitchen. In addition, cooking has been in an exponential development throughout the last years thanks to the different discoveries in chemistry and the change of mindset of many cooks around the world. Therefore, we will not just talk about simple cooking; we will cover procedures that Michelin chefs use too as well as some of their representative dishes that could not even be thought of a few years ago.

**Keywords**— Biochemistry, Contemporary, Cooking advances, Experimental cooking, Molecular gastronomy.

## 1. INTRODUCTION

Cooking is an everyday activity. However, if we pay close attention to the method and instruments we use, we could easily compare this activity to a laboratory experiment. But how is this possible?

While cooking we can use scales, containers, substances, and different procedures (shaking, stirring, heating up, dissolving...) that may lead to chemical reactions. Although there is a wide variety of techniques, now I will talk about some of the most common ones.

## 2. TECHNIQUES AND PROCESSES

### 2.1. Protein Denaturalization

Protein denaturalization is a process in which proteins lose their biological structure as well as their function. Incredibly, that gives the dish/ingredient different properties and flavours (1).

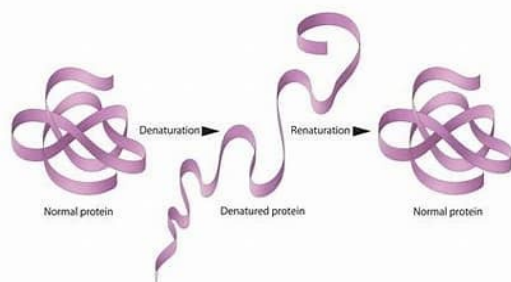


Fig. 1. (2) Protein denaturalization and possible renaturalization. This last step is not always possible, it depends on the intensity of the denaturalization factor.

There are two ways to achieve this in the kitchen:

- Heating the sample: we can see this process in action when cooking eggs (the white hardens) and meat (1).
- Meat maceration, used to tenderise and preserve meat as well as give it an especial flavour. Salt, wine or even an acid such as lemon or milk can

be used in this process, as acids break the fibres of the meat (1).

### 2.2. Maillard's Reaction

Another interesting process during cooking is Maillard's reaction, which consists in the merging of aminoacids and carbohydrates (1,3).

For this to happen a reducing sugar and a free amino group are needed and the temperature must be high (Fig. 2). This process gives rise to concentrated flavours and a characteristic superficial roast (3,4).

Additionally, this process is not only limited to meats and vegetables, but is also used in pastry (with cookies, toffee...) and even in the elaboration of some drinks such as beer (4).

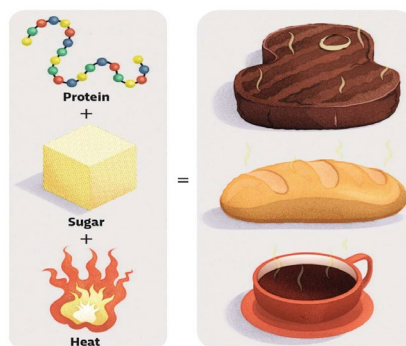


Fig. 2. (5) Millard's reaction

Nevertheless, Millard's reaction may have some harmful effects to one's health. During the browning process, some molecules are generated, one of them being acrylamide which is highly toxic to the organism and even cancerous (3,4).

### 2.2. Caramelization

Finally, caramelization is a somewhat similar process to the previous one as they both consist in non-enzymatic browning (6), but they shouldn't be mixed up.

This one occurs at slightly higher temperatures (dependent on the sugars used) and, more importantly, it is a pyrolytic process, which means that it is based on thermal decomposition, concretely of sugars (1,6).

Although it might seem like a simple process, it involves

multiple chemical reactions (7):

- Sucrose inversion
- Intramolecular bonding
- Isomerization of aldoses to ketoses
- Equilibration of anomeric and cyclic forms

### 3. BEYOND THE COMMON

Nowadays, some chefs have decided to go a step further and start cooking with exotic ingredients, giving their dishes innovative flavours and textures. Some of them even have their own laboratory to carry out these cooking related experiments.

#### 3.1. Angel León

Angel León, also known as “Chef del mar”, is a Spanish cook famous for his distinctive approach to the sea food, using unknown ingredients or not normally used. In addition, he has also carried out several investigations such as the study of light and its effect on seaweed growth or experiments with inedible species (8).

One of his most characteristic dishes is called sea of light (“Mar de luz”) (Fig. 3) a fish soup in which he uses plankton’s bioluminescence. All this thanks to the culture of plankton that he has created in his own restaurant (8).



Fig. 3. (9) Sea of light, Angel León’s star dish

His latest study is based on a sea cereal which is said to be more nutritious than rice and can even be watered with sea water (8).

#### 3.2. Ferran Adrià

Ferran Adrià is another Spanish chef in charge of his laboratory/restaurant “El Bulli” with one of his characteristic skills being deconstruction (10).

Deconstruction is an art concept but, in terms of cuisine, it refers to the act of separating/isolating the ingredients of a (typical) dish to reconstruct it later changing the textures and temperature while maintaining the essence and flavour (10).

The main goal with this, is to provoke a sense of surprise in the diner using unexpected contrasts in flavour, texture and temperature. One example of this is the liquid olive, one of his appetisers (Fig. 4) (10).



Fig. 4. (10) Liquid olive, Ferran Adrià’s appetizer

One technique used for this purpose (10) and quite popular in the kitchens of these chefs is called spherification.

#### 3.3. Spherification

Spherification is a culinary process in which calcium and a seaweed called alginate are mixed (this reaction can happen naturally in some areas of the Indic Ocean) (11–13).

The reaction occurs between [sodium alginate](#) and calcium chloride ( $\text{CaCl}_2$ ), which enables the external gelification of the liquid (11,12).

Depending on the calcium content of the liquid spherified the reaction and process will vary (11):

- Normal spherification: liquids containing no calcium, such as fruit juices, are mixed with a small quantity of sodium alginate and then dripped into a cold solution of calcium chloride. After a few minutes, the solution causes the liquid to form a thin, flexible skin. The result is called artificial caviar (11,14).
- Inverse spherification: if the liquid contains calcium or a high acid to alcohol content it is necessary to drip the substance into a sodium alginate solution (11,14).

### 4. MOLECULAR GASTRONOMY

These last techniques are an essential part of what is called molecular gastronomy, a culinary discipline that consists in the combination of chemistry and cooking to its maximum expression; trying to understand and analyse the food’s physics and chemistry while transforming kitchens into well-equipped laboratories where every procedure is carefully carried out (15).

This is the base of most Michelin star restaurants nowadays, in which people don’t pay for the actual food, but for the experience they offer, as they would in a theatre.

In order to show how much this discipline has innovated cooking, I will talk about a cutting-edge dish:

#### 4.1. Edible Balloon

Floating food is a concept that even nowadays sounds ridiculous and impossible, yet chef Grant Achatz thinks different. He came up with the idea during a meeting with his colleagues, and it was Mike, one of the team members, the one who developed it (15).

Mike thought that the best medium to make things float would be sugar as it is more manageable, so he started experimenting with different types and amounts of sugars. At first, he didn't achieve beautiful shapes, but he ended up finding out that, once he discovered the right combination, the key was stabilising the sugar (Fig. 5) (15).

A stabiliser is a chemical used to prevent degradation, which makes the sample/substance more stable. With this, he transformed the sugar into a gel-like substance making it easier to inflate it (15).



Fig. 3. (15) Edible balloon, an Alinea dish.

## 5. CONCLUSIONS

Thanks to the discoveries in chemistry, cooking is in a constant development, creating more dishes, textures, flavours, impressions... This development has turned cuisine not only into a lifestyle, but also into a form of art. In fact, eating has stopped being just an everyday activity, to become something else, a spectacle in which dinners look for new experiences, all this thanks to chemistry.

## REFERENCES

1. BCH [Internet]. 2024 [citado 22 de marzo de 2024]. ¿Qué es la química en la cocina? Disponible en: <https://www.barcelonaculinaryhub.com/blog/quimica-en-la-cocina>
2. Denaturation (biochemistry). En: Wikipedia [Internet]. 2024 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Denaturation\\_\(biochemistry\)&oldid=1204924128](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Denaturation_(biochemistry)&oldid=1204924128)
3. Reacción de Maillard \_ AcademiaLab [Internet]. [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://academia-lab.com/enciclopedia/reaccion-de-maillard/>
4. Reacción de Maillard. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2024 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Reacci%C3%B3n\\_de\\_Maillard&oldid=157688975](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Reacci%C3%B3n_de_Maillard&oldid=157688975)
5. What is the Maillard reaction? – BBC Science Focus [Internet].

[citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://c01.purpledshub.com/bbcsciencefocus/2022/10/11/what-is-the-maillard-reaction/>

6. Admin P. ▷ ¿Qué diferencias hay entre la caramelización y la reacción de Maillard? | Actualizado marzo 2024 [Internet]. Cocinando lento. 2022 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://cocinandolento.com/sous-vide/que-diferencias-hay-entre-la-caramelizacion-y-la-reaccion-de-maillard/>
7. Caramelization. En: Wikipedia [Internet]. 2024 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Caramelization&oldid=1214932037>
8. La Vanguardia [Internet]. 2023 [citado 22 de marzo de 2024]. El cocinero Ángel León es nombrado "Héroe de la Alimentación" por la FAO. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/comer/al-dia/20231009/9286721/cocinero-angel-leon-heroe-alimentacion-fao-aponiente.html>
9. Yuste C. EFEverde. 2016 [citado 22 de marzo de 2024]. Ángel León demuestra que la luz del mar es comestible. Disponible en: <https://efeverde.com/angel-leon-luz-marina-comestible/>
10. Ferran Adrià. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2024 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ferran\\_Adri%C3%A0&oldid=158901440](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ferran_Adri%C3%A0&oldid=158901440)
11. Spherification. En: Wikipedia [Internet]. 2023 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Spherification&oldid=1185682187>
12. cuina G&. [www.gadgetscoina.com](http://www.gadgetscoina.com). [citado 22 de marzo de 2024]. Esferificación: Concepto. Disponible en: <http://www.gadgetscoina.com/blog/es/blogs/esferificacin-concepto-48/>
13. Pakus. Directo al Paladar. 2018 [citado 22 de marzo de 2024]. Qué son las esferificaciones y cómo se hacen. Iniciación a la cocina molecular. Disponible en: <https://www.directoalpaladar.com/nuevas-tendencias/que-son-las-esferificaciones-y-como-se-hacen-iniciacion-a-la-cocina-molecular>
14. Tipos de esferificaciones y cómo se hacen - Scoolinary Blog [Internet]. 2016 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://blog.scoolinary.com/los-tipos-de-esferificaciones-y-sus-diferencias>
15. Clay, J (Director). (2016). Chef's Table [Documentary]. Netflix originals.

## 6. BIOGRAPHY



**Ramón Alarcón Márquez** is a 1st year biotechnology student at the Faculty of Experimental Sciences, at the university Pablo de Olavide.

# ¿Y si estuviésemos hechos de silicio?: Un mar de vida en ácido sulfúrico

Arturo Cuevas Angulo

**Resumen**—Hoy por hoy seguimos sin resolver una de las paradojas más intrigantes de nuestro universo: La paradoja de Fermi. ¿Estamos solos en el universo? A raíz de esta pregunta, los seres humanos hemos intentado descifrar cómo serían otras formas de vida fuera de nuestro planeta. ¿Qué características son inherentes a la vida y cuáles son contingentes? ¿Es la vida basada en carbono la única posible? Si bien no es posible dar una respuesta absoluta, en este artículo profundizaremos en las características que tendría una de las formas de vida alternativas más probables desde el punto de vista químico: La vida basada en silicio.

**Palabras Claves**— Silicio, vida, carbono, biomoléculas, bioquímica, átomo de andamiaje, electronegatividad.

## 1. INTRODUCCIÓN

La vida es un concepto difícil de definir. A lo largo de la historia se han dado varias propuestas; pero en estos últimos años se ha conseguido reunir una serie de características que caen en el resto de definiciones aceptadas. Concretamente, son siete: Organización, Metabolismo, Homeostasis, Crecimiento, Reproducción, Respuesta y Evolución [1]. Son la base de la vida como la conocemos, y deberían darse en seres extraterrestres si queremos considerarlos seres vivos. Sin embargo, esta definición deja la puerta abierta ante formas de vida alternativas a las basadas en carbono.

Aunque la existencia de vida en otros planetas es, como poco, especulativa, este artículo se enfocará en defender la viabilidad del silicio como elemento de andamiaje de biomoléculas en entornos específicos.

Para ello, exploraré las similitudes y diferencias químicas entre el carbono y el silicio, explicando por qué este átomo es considerado la mejor alternativa composicional para organismos distintos a los que conocemos.

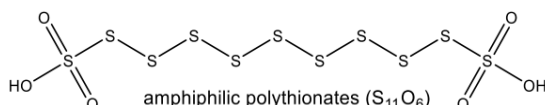
## 2. COMPARACIÓN ENTRE EL CARBONO Y EL SILICIO

### 2.1. Analogía estructural

Partimos de la premisa en la que el sustituto del carbono como átomo de andamiaje debe de ser un elemento con propiedades similares. Esencialmente, su sustituto debe ser un átomo que tenga, como mínimo, la posibilidad de formar tantos enlaces como el propio carbono [2].

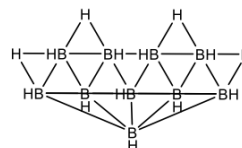
Por ejemplo, si consideramos el azufre como átomo de andamiaje, nos quedaría una estructura lineal con ramificaciones muy limitadas. A pesar de pertenecer al tercer periodo y poder superar la regla del octeto, este elemento tiende a formar enlaces únicamente con otros dos átomos.

Al no tener prácticamente ningún heteroátomo asociado (que son los elementos que se unen al esqueleto de átomos andamios y le dan reactividad química al compuesto) nos quedaría una cadena lineal y muy poco reactiva [3].



**Figura 1:** Modelo de hipotética molécula orgánica con azufre como átomo de andamiaje (poco viable) [3].

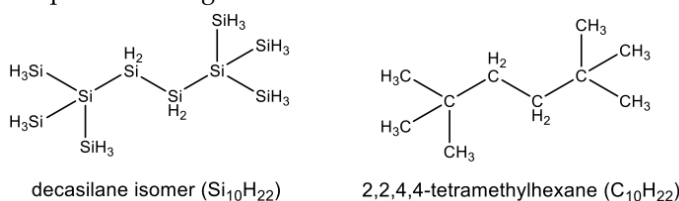
Otro átomo similar al carbono sería el boro. Sin embargo, a pesar de poder formar tres enlaces (uno más que el azufre), en cuanto a formación de estructuras tridimensionales, este elemento normalmente forma enormes conglomerados atómicos [3]. Al no poder formar pequeñas moléculas, no tendríamos un sustituto que pudiese formar monómeros de moléculas orgánicas.



decaborane ( $B_{10}H_{14}$ )

**Figura 2:** Modelo de hipotética molécula orgánica con boro como átomo de andamiaje (poco viable) [3].

Por tanto, solo podemos buscar átomos con la misma capa de valencia que el carbono; es decir, los elementos del grupo 14. Así pues, el elemento más cercano en la tabla periódica, y, por tanto, más similar al carbono, es el silicio. Este átomo puede formar cuatro enlaces por tener 4 electrones desapareados [4]. Es más; por ser un elemento del periodo 3, es capaz de superar el octeto y formar enlaces con más de 4 átomos, aumentando, desde el punto de vista de la geometría, las posibilidades en la formación de estructuras tridimensionales. Por tanto, desde un punto de vista puramente estructural, sería viable crear una bioquímica análoga a la del carbono:



**Figura 3:** Comparación entre molécula con silicio como átomo de andamiaje (izquierda) y molécula de carbono como átomo de andamiaje (derecha) [3].

## 2.2. Electronegatividad : El problema del Oxígeno

En el modelo de estructuras biológicas que sigue el carbono, existe un átomo de andamiaje (C) que constituye el esqueleto de las moléculas orgánicas, y una serie de heteroátomos (O, N, S, P...) que aportan reactividad a la molécula mediante una diferencia en la electronegatividad con respecto al átomo de andamiaje [3].

Buscamos un sustituto al carbono como átomo de andamiaje, y si bien el silicio puede considerarse el mejor sustituto estructural, no se puede decir lo mismo con respecto a su electronegatividad:

**Tabla 1:** Energías de enlace y longitudes de enlace de uniones biológicamente importantes y sus equivalentes en silicio [3].

C-C: 346 kJ/mol; 154 pm	Si-Si: 222 kJ/mol; 233 pm
C-O: 358 kJ/mol; 143 pm	Si-O: 452 kJ/mol; 163 pm
C-N: 305 kJ/mol; 147 pm	Si-N: 355 kJ/mol;
C-S: 272 kJ/mol; 182 pm	Si-S: 293 kJ/mol; 200 pm
C-H: 411 kJ/mol; 109 pm	Si-H: 318 kJ/mol; 148 pm
C-Si: 318 kJ/mol; 185 pm (longer and slightly weaker than C-C)	

Como podemos observar, la electronegatividad del carbono hace que no haya enormes diferencias energéticas entre los enlaces que conforman sus biomoléculas. Esto le da una gran versatilidad como átomo de andamiaje. Sin embargo, en el caso del silicio, hay dos principales problemas:

### A) La baja energía de enlace entre los átomos de silicio:

Debido a esto, se daría una gran polarización en las moléculas de silicio análogas a las biomoléculas de carbono. El silicio tiende a crear enlaces con casi cualquier otro bioelemento antes que consigo mismo, y esto hace que sea un átomo de andamiaje extremadamente débil y volátil.

Además, la baja electronegatividad del silicio hace que la polaridad en su unión con ciertos átomos sea invertida en comparación con sus análogos de carbono. Un ejemplo crucial sería la inversión de la polaridad de la unión entre H-Si con respecto a su análogo H-C [3]. Esto tendría importantes consecuencias, entre otros factores, en los enlaces de hidrógeno, uniones necesarias para la formación de ADN entre otras estructuras.

### B) La alta energía de enlace entre el silicio y el oxígeno:

Este es uno de los mayores problemas de una bioquímica basada en silicio: su alta afinidad con el oxígeno hace que cree compuestos cristalinos sólidos que conocemos como silicatos [4]. Estos compuestos cristalinos son casi inertes en cuanto a reacciones químicas se refiere. En un ambiente terrícola, a pesar de que el silicio es mucho más abundante que el carbono, este sería inviable como átomo de andamiaje porque lo encontramos casi en su totalidad formando silicatos.

## 2.2. Solventes biológicos: Sustitutos al H2O

La bioquímica basada en silicio se encuentra con otro gran desafío: la gran mayoría de los compuestos moleculares de silicio que se pueden formar son inestables en agua. Esto es debido a que el agua tiene una concentración variable de OH- y H+ (en condiciones normales,  $10^{-7}$  de cada uno de los componentes; pH=7). Los compuestos de silicio

análogos a las biomoléculas de carbono se caracterizarían por ser pobres en electrones, por lo que reaccionarían rápidamente con el OH-, formando estructuras pentacoordinadas muy estables [3].

Por tanto, la vida basada en silicio en un medio de H2O parece ser altamente improbable. Así pues, tenemos que buscar otros medios en los que la vida de estas características pueda surgir.

Primero de todo, descartamos otros medios básicos, como el amoníaco, debido a que presentan el mismo problema ofrece el agua: la presencia de donantes de electrones que desmoronarían las moléculas de silicio.

Según el astrobiólogo Janusz Jurand Petkowski, dos de los medios más viables para una bioquímica basada en silicio serían:

**1. Criosolventes:** Este término hace referencia a una serie de sustancias apróticas que solo son líquidas a temperaturas extremadamente bajas, normalmente por debajo de los 173K [3]. Algunos de los líquidos que encontramos en este grupo son el metano, el nitrógeno líquido, o el etano. La razón por la que se considera este soluto es que, en este tipo de medio, las biomoléculas análogas de silicio adquirirían una máxima estabilidad.

Sin embargo, hay dos problemas en este tipo de disoluciones: Primero, las bajas temperaturas hacen que la reactividad de los químicos en estos medios se vea muy reducida. Además, e incluso más importante, en este tipo de medios hay un muy pequeño grado de solubilidad de moléculas [3].

**2. Ácido sulfúrico:** A pesar de parecer impensable porque casi todas las estructuras biológicas que conocemos se descomponen con gran rapidez en este medio, las biomoléculas análogas de silicio, debido a su característica de ser pobres en electrones, serían menos dadas a descomponerse en un medio ácido. Por tanto, nos encontramos con que la mayoría de las biomoléculas análogas de silicio serían mucho más estables en H2SO4 que en H2O.

Así pues, este medio no tiene los dos inconvenientes que destacábamos en los criosolventes, porque no necesita estar a temperaturas tan bajas. Es más, la naturaleza de semimetal del silicio y su correspondiente implicación en una mayor facilidad en el movimiento de electrones podría llegar a suponer un sustituto del transporte de electrones llevado a cabo por los dienos conjugados en la bioquímica del carbono, necesario para ciertos procesos biológicos [3].

**Tabla 2:** Comparación de enlaces simples estables entre silicio y bioelementos comunes en distintos solventes [3]

H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Aprotic Cryosolvent
Si—O	Si—O	Si—O
Si—C	Si—C	Si—C
	Si—Si	Si—Si
	Si—H	Si—H
	Si—F	Si—F
		Si—N
		Si—S
		Si—P
		Si—Cl

## 2.3. Termodinámica: Energía Libre de Gibbs.

Otro punto de vital importancia (literal y metafóricamente) es la energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ). Para que una reacción se dé de forma espontánea, el valor de  $\Delta G$  de la reacción debe ser negativo. Si no, necesitará un aporte de energía extra para que se pueda dar la reacción.

**Tabla 3:** Energía de formación de distintos compuestos análogos de carbono y silicio, calculada según modelo de entropía de GAMESS. Todos los cálculos están realizados en condiciones estándar. [3]

Silicon Compound	Carbon Analogue	$\Delta G^\circ$ Formation kJ/mol (298 K)		$\Delta G$ Formation from $XO_2$ , $H_2O$ , $N_2$ , $HCl$ , $HF$ , $H_3PO_4$ + $H_2$ (Standard State)	
		Silicon	Carbon	Silicon	Carbon
Silane $SiH_4$	Methane $CH_4$	57.2	-51.12	434.17	-141.62
Disilane $Si_2H_6$	Ethane $C_2H_6$	127.07	-32.25	880.99	-213.23
Trisilane $Si_3H_8$	Propane $C_3H_8$	185.18	-23.84	1316.06	-295.32
Tetramethylsilane $SiC_4H_{10}$	Neopentane $C_5H_{12}$	-96.13	-22.35	-81.14	-474.8
Diethylsilane $SiC_4H_{10}$	n-pentane $C_5H_{12}$	-46.96	-8.24	-31.96	-460.69
Trimethylsilanol $(CH_3)_3SiOH$	Tert-butanol $(CH_3)_3COH$	-372.64	-175.46	-28.81	-299.08
Chlorosilane $SiH_3Cl$	Chloromethane $CH_3Cl$	-116.104	-59.88	-356.08	-55.15

Debemos tener en cuenta que el cálculo de  $\Delta G$  obedece la fórmula  $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$ , por lo que su valor variará dependiendo del compuesto concreto y la temperatura (T) en la que se lleve a cabo la reacción. Los cálculos de la tabla son meramente orientativos, porque no sabemos en qué temperatura exacta se daría la formación de biocompuestos de silicio.

Teniendo esto en consideración, al observar la tabla nos percatamos de un problema fundamental: la formación de compuestos orgánicos de carbono necesita, por regla general, sustancialmente menos energía que sus equivalentes de silicio (a excepción de en los compuestos con elementos muy electronegativos, como el Cl en  $SiH_3Cl$ ).

Estas diferencias en la energía libre de Gibbs no imponen una imposibilidad en la formación de compuestos orgánicos de silicio de forma natural, pero establecen un obstáculo para la formación de dichos compuestos en estas condiciones. Además, en el escenario en el cual surgieran espontáneamente formas de vida basadas en silicio, es probable que los biocompuestos con una menor energía libre de Gibbs en su proceso de formación fuesen más abundantes en estos hipotéticos organismos [3].

En general, como la mayoría de los compuestos de carbono son energéticamente más favorables que los de silicio en su formación, de esta tabla se deduce que es más probable la espontaneidad de formas de vida basadas en carbono que en silicio, al menos en condiciones estándar.

## 3. VIDA EN EL ESPACIO EXTERIOR

Según una de las teorías más aceptadas de la abiogénesis, las biomoléculas primitivas se unieron gracias a una propiedad de algunos materiales en agua; la hidrofobicidad. De esta propiedad se deduce que, si dos elementos hidrófobos se encuentran en medio acuoso, es favorable la unión de esos dos elementos debido a que se daría un aumento de la entropía. Esto se explica porque en

la superficie de contacto entre el agua y las moléculas hidrófobas, las moléculas de agua se ven obligadas a ordenarse. Debido a que el crecimiento de la superficie es menos pronunciado en comparación con el aumento del volumen, la unión de biomoléculas hidrófobas primitivas disminuiría la superficie de contacto con el agua, favoreciendo la entropía, y dándose esta unión de forma espontánea [4].

Este era uno de los principales problemas para superar en la proposición de formas de vida alternativas, y una de las principales razones por la cual que se considera al agua como medio más viable para la vida en general. Sin embargo, este problema queda solventado con nuestro sustituto de  $H_2SO_4$ , ya que su polaridad serviría como sustituto viable para la unión de biomoléculas primitivas de silicio en un medio natural de forma espontánea.

El  $H_2SO_4$  parece ser un compuesto común en otros planetas; por ejemplo, nuestro vecino Venus tiene abundancia de este compuesto [3]. Además, el silicio es uno de los átomos más comunes del universo, y no debería ser un problema que formase parte del esqueleto principal de moléculas orgánicas [4]. Sin embargo, existen dos grandes barreras difícilmente superables:

**1. La abundancia del oxígeno en el universo:** En efecto, el oxígeno es otro de los átomos más abundantes de nuestro universo, superando en una gran proporción al silicio [4]. Sería altamente improbable encontrar un medio en el que el oxígeno no reaccionase con el silicio formando silicatos.

**2. Falta de evidencia de moléculas de silicio análogas a las biomoléculas de carbono en circunstancias naturales:** En el último siglo se han realizado experimentos, como el célebre experimento de Miller y Urey [5], que demuestran la posibilidad de la formación de biomoléculas de carbono simples en el medio natural. Sin embargo, aunque sí podemos encontrar ciertos compuestos que podrían formar parte de una bioquímica de silicio de forma natural (por ejemplo, el  $SiF_4$  se encuentra en los gases expedidos por volcanes [3]), no se ha encontrado ningún compuesto de silicio que pueda sustituir a nuestros aminoácidos o ADN en circunstancias experimentales que simulen el medio natural. Sin embargo, esto puede ser porque no hay una línea de investigación importante en esta vía.

## 5. CONCLUSIONES

Hemos definido una serie de características que deben cumplirse para que se pueda plantear la existencia de vida basada en silicio. No queda demostrado que sean viables estas formas de vida, pero sí que es mucho menos probable que así sea si no se cumplen dichas condiciones. Estas circunstancias son viables en un laboratorio: la no presencia de oxígeno, un medio rico en ácido sulfúrico, la presencia de átomos de silicio fuera de compuestos de sílice... Sin embargo, el verdadero reto se encuentra cuando intentamos calcular cuán probable es que se dé este tipo de medio en un entorno fuera de nuestro planeta. La paradoja de Fermi nos hace preguntarnos si realmente estamos solos en el universo. Sabemos que los seres de carbono hemos sorteado sucesivas barreras para pasar de

ser simples moléculas hasta convertirnos en seres vivos, pero no sabemos cuál era la probabilidad de que eso ocurriese.

Por tanto, si ni siquiera sabemos cuán probable es la espontaneidad de la vida basada en carbono, difícilmente podremos determinar si es posible vida espontánea basada en silicio.

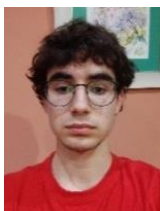
Sin embargo, este artículo tiene como objetivo derribar fronteras mentales para poder imaginar otras formas de vida distintas a las terrícolas. Tal y como entiendo el mundo, mediante la ciencia y la investigación, cualquier cosa que podamos imaginar se puede considerar ficción sola y únicamente hasta que demostramos que es posible.

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi profesor Patrick Jacques Merkling, por darme la oportunidad y las herramientas para crear mi primer artículo. Además, agradezco al investigador y astrobiólogo Janusz Petkowski por haber hecho una investigación tan exhaustiva sobre este tema que me ha servido de base para la mayor parte del artículo.

## REFERENCIAS

- [1] García López, M. (2016). *Biología 2.º Bach. (Somoslink) (1.ª ed.)*. Editorial Edelvives. ISBN 9788414003367.
- [2] Sabadell, M. Á. (2022, 29 de septiembre). ¿Puede existir la vida basada en el silicio? [Artículo]. Muy Interesante, <https://www.muyinteresante.es/ciencia/27276.html>
- [3] Petkowski, J. J., Bains, W., & Seager, S. (2020). On the Potential of Silicon as a Building Block for Life. *Life (Basel)*, 10(6), 84. <https://doi.org/10.3390/life10060084>. PMID: 32532048; PMCID: PMC7345352.
- [4] Ciencias.com. (2011, Febrero 8). ¿Podría existir vida basada en silicio? Hablamos con Jorge Laborda [Podcast]. Hablando con Científicos. <https://open.spotify.com/episode/4t8JP5wCX6t2CEIH4NIQe?si=ZsMT6v-XSfuiWlOwzv1nw>
- [5] Wikipedia. (s.f.). Abiogénesis. En Wikipedia. (Fecha de acceso: 20 de diciembre de 2023). Recuperado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Abiog%C3%A9nesis>
- [6] Schulze-Makuch, D., & Irwin, L. N. (2006). The prospect of alien life in exotic forms on other worlds. *Naturwissenschaften*, 93(2), 155-172. <https://doi.org/10.1007/s00114-005-0078-6>
- [7] Vanchurin, V., Wolf, Y. I., Koonina, E. V., & Katsnelson, M. I. (2022). Thermodynamics of evolution and the origin of life. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(6), e2122648119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122648119>



**Arturo Cuevas Angulo:** Estudiante del primer curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.