



Bitácora digital

Revista electrónica de la Facultad de Ciencias Químicas - UNC

Volumen 11
Número 15
ISSN 2344 9144

—Año 2024

Inteligencia artificial y otras tecnologías estratégicas.

Retos y oportunidades.



Comité Editorial

Autoridades

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Químicas

Decano

Dr. Marcelo M. Mariscal

Vicedecana

Dra. Silvia Correa

Editor Responsable:

Dra. Eva Virginia Acosta Rodríguez
Secretaria de Ciencia y Tecnología
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
Contacto: secyt@quimicas.unc.edu.ar

Área Química Básica:

Dra. Verónica Brunetti
Departamento de Fisicoquímica (FCQ)
Dr. Mariano Teruel
Departamento de Fisicoquímica (FCQ)
Dra. Mariana A. Fernández
Departamento de Química Orgánica (FCQ)
Dr. Martín E. Zoloff Michoff (FCQ)
Departamento de Química Teórica y
Computacional (FCQ)

Área Ciencias Biomédicas:

Dra. Virginia Rivero
Departamento de Bioquímica Clínica (FCQ)

Dra. Gladys Granero

Departamento de Ciencias Farmacéuticas
(FCQ)

Dr. Eduardo Garbarino Pico (FCQ)
Departamento de Química Biológica
"Ranwel Caputto" (FCQ)

Dra. Mariela Pérez

Departamento de Farmacología "Otto
Orsingher" (FCQ)

Subcomité de asesoramiento, edición y carga digital

Lic. María Laura Campos
Prosecretaria de Comunicación (FCQ).
Lic. Javier Lanza
Biblioteca Dr. Aníbal A Sanguinetti
Responsable RDU (FCQ)
Lic. María Cristina Villagra (FCQ)
Lic. Ana Laura Peirone (FCQ)

Revista Bitácora Digital

Temática de Número
Inteligencia artificial y otras tecnologías
estratégicas. Retos y oportunidades.
Volumen 11 Número 15
ISSN 23449144
Edición Anual Digital 2024
Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Químicas
República Argentina

Datos de Contacto

Dirección
Av. Medina Allende N°1998,
Córdoba. Argentina
Teléfono: 0351 535-3850
Correo Electrónico
bitacoradigital@quimicas.unc.edu.ar
Web: www.fcq.unc.edu.ar

Índice

Editorial

Inteligencia artificial y tecnologías estratégicas: retos y oportunidades. **Pág. 5**

Artículos

Niosomas como herramientas nanotecnológicas para el transporte de compuestos bioactivos **Pág. 7**

Necesidad de información sobre medicamentos durante la pandemia COVID-19 **Pág. 20**

Diagnóstico de aterosclerosis con inteligencia artificial: un enfoque innovador para una enfermedad compleja **Pág. 27**

Inteligencia artificial y tecnologías estratégicas: oportunidades y desafíos en la era del Big Data **Pág. 42**

Biosíntesis de nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos. Aplicación en remediación ambiental **Pág. 52**

Divulga

Construyendo tecnologías populares desde las comunidades **Pág. 63**

La inteligencia artificial revoluciona la reproducción asistida **Pág. 72**

Revolucionando las imágenes de microscopía con inteligencia artificial **Pág. 80**

La alimentación como tecnología estratégica **Pág. 91**

A 30 años de las primeras publicaciones de Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba (1994 - 2024) **Pág.95**

Perspectiva

Cambio a solventes más verdes: reto, oportunidad y estrategia **Pág. 101**

Pioneros

Ezequiel Leiva: su legado para las nuevas generaciones **Pág. 112**

1994-2024: 30 años del Centro de Información de Medicamentos CIME-FCQ-UNC **Pág. 118**

Opina

La importancia de los datos en la planificación de las organizaciones modernas **Pág. 123**

@ Educa

Educación superior en la era digital: adaptaciones y aprendizajes post-pandemia

Pág. 125

@ Tesina

Desarrollo de una tinta para bioimpresión 3D basada en fibroína de seda (FS)

Pág. 132

Diseño y síntesis de nanotransportadores inteligentes con potencial aplicación en quimioterapia

Pág. 133

@ Posgrado

Diseño, síntesis y evaluación biológica de derivados de 1,2,3-triazol como potenciales fármacos antichagásicos

Pág. 134

Films multicapa y bionanocompuestos para su aplicación en ingeniería de tejidos

Pág. 135

Revista Bitácora Digital

Es una revista digital de edición anual de la Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas de la República Argentina.

Los conceptos y opiniones de los artículos son de exclusiva responsabilidad de sus autores y no comprometen los lineamientos de la presente revista.

El Comité Editorial agradece los artículos enviados voluntariamente y se reserva la decisión de su publicación en la revista. Se autoriza la reproducción de los artículos citando la fuente y los créditos de los autores; se agradece el envío de la publicación en la cual se realice la reproducción.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento - NoComercial - 4.0 Internacional.



Editorial

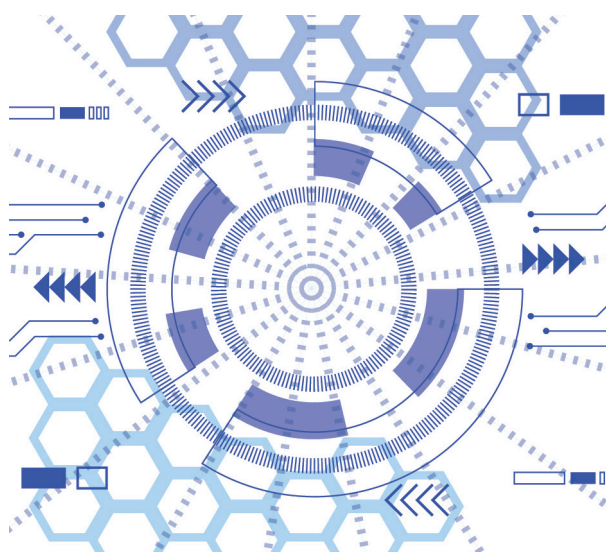
Inteligencia artificial y tecnologías estratégicas: retos y oportunidades

La inteligencia artificial (IA) ha dejado de ser una promesa para convertirse en una herramienta con un gran potencial de transformación de todas las actividades humanas. En un contexto donde la IA comienza a permear fuertemente en las actividades relacionadas con la educación, la ciencia y tecnología, la FCQ dedica éste número de Bitácora Digital a explorar cómo la IA y las tecnologías estratégicas están transformando nuestras prácticas cotidianas.

En este número, van a encontrar ejemplos concretos de cómo estas tecnologías están revolucionando varias de las disciplinas científicas que desarrollamos en nuestra Facultad. Por ejemplo, en el campo de las ciencias de la salud, la IA está demostrando su capacidad para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, abriendo nuevos caminos en el campo de la medicina personalizada. Su rol en el análisis de big data en campos como la inmunología y la oncología están siendo revolucionarios.

Las técnicas de microscopía, por ejemplo, también están experimentando una revolución gracias a la utilización de redes neuronales, que ofrecen imágenes más precisas y detalladas, lo que acelera los procesos de investigación en bioquímica, química y materiales. La IA está generando fuertes transformaciones en las metodologías para el diseño de nuevos materiales al acelerar y optimizar procesos tradicionales. Gracias al aprendizaje automático, es posible predecir las propiedades físicas y químicas, explorar millones de combinaciones estructurales e identificar diseños óptimos para catalizadores, polímeros y materiales compuestos. Cuando se integra con simulaciones computacionales tradicionales (como dinámica molecular, docking, DFT), la IA permite descubrir materiales innovadores de manera más eficiente, lo que reduce enormemente los costos y tiempo. Además, su capacidad para analizar grandes volúmenes de datos facilita el desarrollo de materiales sostenibles y contribuye al avance hacia la energía limpia y procesos industriales más sustentables.

La inteligencia artificial (IA) está transformando también la educación superior al personalizar el aprendizaje, cambiar los patrones de adquisición del conocimiento,



automatizar tareas y rediseñar las formas de evaluación. Sin embargo, su capacidad para generar contenido plantea en mi opinión, la necesidad de revisar las estrategias de enseñanza y evaluación.

Desde instituciones educativas como la nuestra, es fundamental fomentar la evaluación formativa con retroalimentación continua, diseñar tareas que fomenten el pensamiento crítico y enseñar a utilizar la IA de manera ética. Además, la integración de herramientas de IA en la evaluación podría brindarnos información valiosa sobre el proceso de aprendizaje de nuestros estudiantes si la usamos correctamente.

A su vez, no debemos olvidarnos que la IA llega justo luego del paso de la pandemia por COVID y el impacto que tuvo en la transformación digital en la educación, cómo se analiza en parte, en uno de los artículos al abordar las adaptaciones y el aprendizaje tras la pandemia. Estos temas nos obligan a reforzar la idea de formar profesionales competentes en tecnología que también puedan aplicar el pensamiento crítico y ético en su práctica.

Este número de Bitácora Digital nos invita a reflexionar y a dialogar sobre estas cuestiones, y cómo tenemos que empezar a diseñar nuestras estrategias educativas y de desarrollo de nuevos conocimientos hacia el futuro.

Dr. Marcelo M. Mariscal

Decano

Facultad de Ciencias Químicas - UNC

Córdoba - Argentina

Niosomas como herramientas nanotecnológicas para el transporte de compuestos bioactivos

Niosomes as nanotechnological tools for transport of bioactive compounds

Autores: ARRIAGA, María Emilia; BARNETCHE, María Eugenia; FORESI, Martina; MACHADO, Noelia D; MARCANO AGUILERA, Nelson D; PACHÓN GÓMEZ, Erica M; PINEDA, Juan Cruz; SILVA, O. Fernando; TISSERA, Carolina E; VICO, Raquel V; FERNÁNDEZ, Mariana A.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica. INFIQC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Fecha de Recepción: Agosto de 2024

Fecha de Aceptación: Octubre de 2024

Contacto: mariana.fernandez@unc.edu.ar

Resumen

El campo de investigación en nanotecnología ha mostrado un importante progreso en el desarrollo de nuevos nanoportadores como potenciales sistemas de transporte y liberación de compuestos bioactivos en distintas áreas de interés. Los niosomas son una clase de agregado molecular formados por el autoensamblado de tensioactivos no iónicos en agua. La estructura única de los niosomas presenta interesantes características, con capacidad de incorporar tanto principios activos hidrofílicos como hidrofóbicos. En este trabajo se resumen resultados recientes relacionados al uso de niosomas como transportadores de fármacos para uso sistémico, a la incorporación de niosomas en geles para aplicaciones tópicas, y finalmente a las posibilidades de estos sistemas para su empleo en la fortificación de alimentos. Los resultados descriptos permiten vislumbrar el gran potencial de esta nueva tecnología.

Abstract

The field of nanotechnology research has shown significant progress in the development of new nanocarriers as potential systems of delivery for bioactive compounds in different areas of interest. Niosomes are molecular aggregates formed by the self-assembly of nonionic surfactants in water. The unique structure of niosomes presents interesting characteristics, with the capacity to incorporate both hydrophilic and hydrophobic active ingredients. This work summarizes recent results related to the use of niosomes as drug carriers for systemic use, to the incorporation of niosomes in gels for topical applications, and finally to the possibilities of these systems for their use in food fortification. The results described allow us to understand the great potential of this new technology.

Palabras Claves

Nanotecnología, vesículas, geles, fármacos, alimentos

Introducción

Las aplicaciones de la nanotecnología, así como su desarrollo, han aumentado notablemente en el área de la medicina, agricultura y alimentos. Un transportador es un sistema diseñado para transportar, de forma dirigida, un compuesto a sitios específicos. En la actualidad, se están usando nanopartículas de tipo metálicas, de fibras poliméricas, y basadas en lípidos (nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas, vesículas), como portadores de principios activos (1). De los sistemas mencionados, los nanomateriales blandos están teniendo un gran auge como dispositivos de transporte y liberación. La utilización de los mismos produce incrementos de la concentración de compuestos hidrofóbicos en agua debido a que los solubilizan en su estructura, favoreciendo la biodisponibilidad y la eficiencia en el sitio de acción, brindando además protección al principio activo frente a condiciones ambientales adversas (enzimas degradadoras, pH extremos, altas temperaturas, humedad, luz) (2). Esto representa una importante ventaja frente al uso de las formulaciones ya existentes.

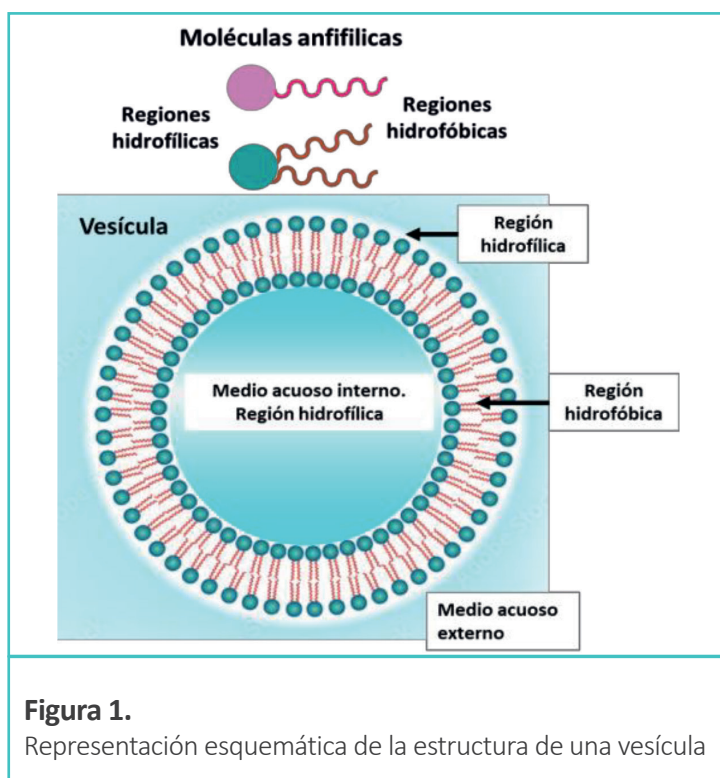


Figura 1.
Representación esquemática de la estructura de una vesícula

Entre los sistemas de liberación más prometedores se encuentran las vesículas, que pueden ser de diferentes tipos de acuerdo a su composición, como por ejemplo liposomas, etosomas, transferosomas o niosomas (3). Las vesículas consisten en estructuras de bicapa formadas por moléculas anfifílicas que encierran un compartimento acuoso (Figura 1). En ellas se pueden encapsular tanto compuestos hidrofílicos como hidrofóbicos. Los compuestos hidrofílicos se localizan mayormente en el interior acuoso y los hidrofóbicos en la región hidrofóbica determinada por las cadenas hidrocarbonadas de los anfifilos.

Los niosomas son un tipo de vesículas formadas por surfactantes no iónicos, que consisten en una porción hidrofílica, constituida por los extremos polares de las moléculas de surfactante, y una porción hidrofóbica, formada por las cadenas hidrocarbonadas. Estos tensioactivos son capaces de formar diversas estructuras supramoleculares debido a su ensamblaje en soluciones acuosas, que depende del balance lipofílico-hidrofílico (HLB), el parámetro crítico de empaquetamiento (CPP) y la temperatura de transición gel-líquido. Aquellos surfactantes con un valor de HLB entre 4 y 8, y CPP entre 0,5 y 1, serán capaces de formar bicapas concéntricas en solución acuosa (4). De acuerdo a su tamaño, los niosomas y las vesículas en general, se pueden clasificar en vesículas unilamelares pequeñas (SUV, 10–100 nm), vesículas unilamelares grandes (LUV, 100–1000 nm), vesículas unilamelares gigantes (GUV, >1000 nm) y vesículas multilamelares (MLV) donde hay más de una bicapa presente (Figura 2).

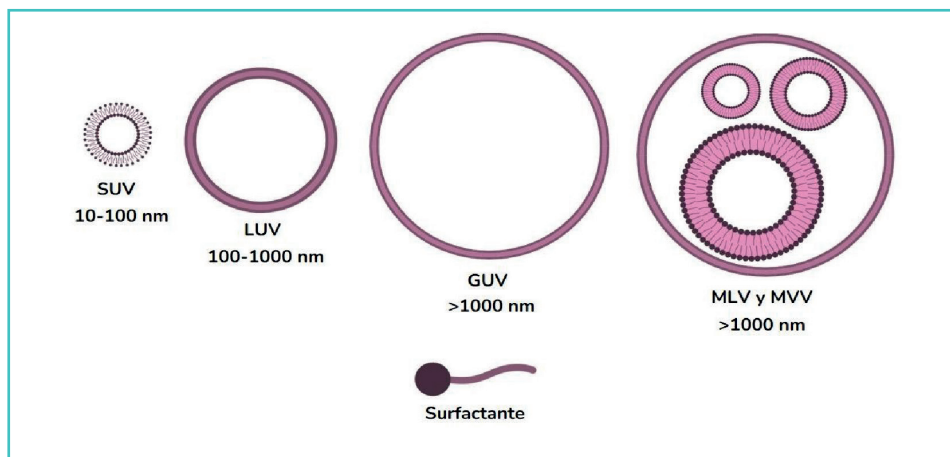


Figura 2.

Tipos de vesículas. SUV (small unilamellar vesicles): vesículas unilamelares pequeñas, LUV (large unilamellar vesicles): vesículas unilamelares grandes, GUV (giant unilamellar vesicles): vesículas unilamelares gigantes, MLV (multilamellar vesicles): vesículas multilamelares, MVV (multivesicular vesicles): vesículas multivesiculares.

Los niosomas presentan algunas ventajas frente a otros sistemas carriers, como por ejemplo, mayor estabilidad química, no necesitan condiciones especiales de almacenamiento como los liposomas; debido a su naturaleza no iónica, tienen una baja toxicidad y son altamente compatibles con sistemas biológicos; son biodegradables; pueden mejorar el rendimiento del principio activo ya que lo protegen del medio; el acceso a las materias primas para su preparación es relativamente fácil y de bajo costo comparativamente, entre otros (5).

Las moléculas anfífilas más utilizadas en la preparación de niosomas son los surfactantes de la familia de los Tween®, 20, 40, 65, 85, 60, 80, y de los Span®, 20, 40, 65, 85, 60, 80. En el primer caso se trata de ésteres de ácidos grasos de polioxitileno y en el segundo de ésteres de ácidos grasos de sorbitán. En la Figura 3 se muestran las estructuras de Tween 80 y Span 80. Estos surfactantes son derivados de fuentes naturales y renovables, son no tóxicos y están aprobados por el Código Alimentario Argentino para su uso en alimentos (6, 7).



Existen diversos métodos descriptos en la literatura para la preparación de niosomas (8,9,10). A continuación, se resumen las principales características de las técnicas más comunes de preparación de estas vesículas:

- **Hidratación del film delgado:** es el método más utilizado. Consiste en una técnica sencilla, en la cual los surfactantes se disuelven en un solvente orgánico. Esta mezcla se coloca en un recipiente para la eliminación del solvente en un evaporador rotatorio, así se logra una película seca, homogénea y adherida a las paredes del recipiente. Dicha película luego es hidratada con una solución acuosa de interés y es llevada a un baño termostático con agitación. El tiempo de agitación y la temperatura son dependientes de cada sistema. En esta técnica, los diferentes compuestos bioactivos (cargos), dependiendo de su naturaleza, se agregan a los niosomas en diferentes etapas: si son moléculas hidrofóbicas, su incorporación se realizará en la etapa de la formación del film, es decir, se disuelve en un solvente orgánico junto con los surfactantes, en cambio, si el cargo es hidrofílico, se incorporará en la etapa de hidratación junto con el solvente acuoso.

- **Inyección de éter:** los surfactantes y el compuesto activo se disuelven en éter, y esta mezcla es inyectada lentamente en una fase acuosa. Luego, la mezcla resultante se calienta al punto de ebullición del solvente (éter) para promover su evaporación y consecuente eliminación. Por esta técnica se obtienen LUVs, pero se puede realizar un tratamiento posterior para modificar el tamaño (8,9).

- **Evaporación en fase inversa:** en este método, los surfactantes se disuelven en una fase orgánica que es una mezcla de solventes (por ejemplo, puede ser éter y cloroformo), a la cual luego se le agrega una fase acuosa que contiene el compuesto activo a incorporar en las vesículas. Posteriormente, estas fases inmiscibles se homogenizan y se sonicán para formar una emulsión, y finalmente, el solvente orgánico es eliminado por presión reducida (8,9).

- **Inyección de surfactantes:** los surfactantes se funden y se inyectan a una fase acuosa con alta agitación que contiene el compuesto activo que se requiere incorporar. La ventaja de este método es que no se requiere el uso de solventes orgánicos (8,9).

- **Microfluídica:** este método es más reciente. Lo que se hace es bombear bajo presión una solución de los surfactantes y el fármaco a incorporar a través de una cámara de interacción, a una velocidad de 100 mL/min. Luego, la solución pasa por un circuito de enfriamiento, de forma de eliminar el calor producido y obtener vesículas unilamelares pequeñas, de alta monodispersidad (8,9).

Los niosomas resultan muy eficientes para encapsular fármacos y otros principios activos de elevada hidrofobicidad en su compartimiento hidrofóbico (5). Este incremento de la solubilidad podría permitir el empleo de concentraciones más bajas, disminuyendo los riesgos que implica el uso de grandes cantidades de drogas, que a veces es necesario para garantizar la biodisponibilidad. La aplicación de estas tecnologías novedosas en el desarrollo de formulaciones adecuadas podría tener un importante impacto sobre la calidad de los productos, así como mejoras económicas y la disminución de riesgos ambientales.

En este trabajo se revisarán algunos avances y perspectivas desarrollados en la literatura durante los últimos años, relacionados con el empleo de niosomas como transportadores de principios activos en alimentos, y de fármacos para aplicaciones orales y tópicas, sumando además, algunos aportes de trabajos desarrollados en nuestro grupo de investigación.

Niosomas aplicados al transporte y liberación de fármacos

Debido a las características especiales mencionadas de estos sistemas vesiculares, los niosomas han sido evaluados como sistemas de transporte y liberación de fármacos o DDS (por sus siglas en inglés *Drug Delivery Systems*) para el tratamiento de diversas enfermedades.

En general, estos sistemas se diseñan de manera que el encapsulamiento de los fármacos en

estos transportadores, permita mejorar tanto la solubilidad acuosa como la estabilidad química de los agentes bioactivos, así como su biodisponibilidad, que son problemas habituales en muchos fármacos, potenciando de esta manera su actividad farmacológica y penetración celular. Las formulaciones vesiculares pueden ser diseñadas para administrarse por diferentes vías según se requiera un efecto sistémico (vía oral, sublingual, rectal, endovenosa, intramuscular, subcutánea, pulmonar, entre otras), o bien un efecto local en una región del organismo (vía tópica, intraocular, intravaginal, entre otras).

Empleo de la tecnología de niosomas en el transporte de fármacos para uso sistémico

A lo largo de los últimos años se ha reportado la obtención de niosomas a partir de diversos componentes estructurales y fármacos de diferente naturaleza, y se han logrado obtener formulaciones para aplicaciones de efecto sistémico de diferentes características. Para este tipo de aplicaciones, los surfactantes no iónicos más comúnmente utilizados son tensioactivos de la familia de los Span, 20, 40, 60, 80, solos, combinados entre sí, o en mezclas con algún surfactante de la familia de los Tween, 20, 40, 60, 80. Estos compuestos anfifílicos han demostrado ser biocompatibles y no hemolíticos, lo que permite su uso como componentes de niosomas para aplicaciones terapéuticas (11). Algunas de las formulaciones desarrolladas también incorporan agentes rigidizantes de membrana, como colesterol o curcumina, como componentes estructurales (11, 12, 13, 14).

Estas múltiples posibilidades desde el diseño permiten explorar la obtención de sistemas capaces de incorporar diversos principios activos, algunos ejemplos de los cuales se describen en la *Tabla 1*. Como puede observarse, es posible abordar el tratamiento de infecciones parasitarias como Leishmaniasis (Glucantime, Tixelona); enfermedades cardiovasculares (Ramipril, Valsartán); procesos inflamatorios (Valerato de Betametasona, Meloxicam, Flurbiprofeno); infecciones fúngicas (Itraconazol, Ketoconazol), afecciones del sistema nervioso central (Dinorfina B; Pregabalina; Temozolomida); Cáncer (Gemcitabina Cisplatino, Micro-ARN 15a/16-1, Extracto de Propóleo, Melitina), y hasta el virus de inmunodeficiencia humana -VIH- (Zidovudina, Lamivudina).

Se han registrado entre 500 y 700 patentes que involucran sistemas transportadores niosomales, centrándose principalmente en formulaciones de administración tópica, según la información recopilada de los buscadores Spacenet y Patentscope (15). De acuerdo con la mayoría de las investigaciones científicas realizadas, se observa que la inclusión de medicamentos en niosomas ha aumentado la eficacia terapéutica, reducido los efectos secundarios, y proporcionado un método conveniente de administración. Sin embargo, al plantear su aplicación en la práctica médica, su desarrollo requiere de estudios clínicos certificados que garanticen la seguridad y eficacia de estas nuevas formulaciones antes de que se comercialicen. Solo unas pocas investigaciones han llegado a ensayos preclínicos y clínicos (13). Arafá y col. han desarrollado niosomas compuestos de Span 60 y colesterol, que incorporan sulfato de salbutamol, para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Con este sistema ya se ha completado la fase I de estudios clínicos (16). También, existe registro de una formulación niosomal que ha alcanzado fase II y III de ensayos clínicos, la cual incorpora la droga Dexmedetomidina y es utilizada como analgésico postoperatorio en pacientes pediátricos con cáncer (12). Se continúa con el estudio de nuevas formulaciones, buscando encontrar mejoras en la aplicación de agentes terapéuticos para el tratamiento de numerosas enfermedades. En este sentido, los niosomas presentan prometedoras características.

Tabla 1.

Ejemplos de formulaciones basadas en niosomas conteniendo distintos fármacos para el tratamiento de diferentes afecciones

<i>Principio activo</i>	<i>Componentes estructurales</i>	<i>Tamaño</i>	<i>Eficiencia de encapsulamiento^a</i>	<i>Mejora sobre el fármaco actual</i>	<i>Ref.</i>
<u>Leishmaniasis</u>					
. Tixolone	Span 60; Tween 60; Colesterol	1 y 100 μ m	97%	Incremento de actividad antileishmania y respuesta inmunológica contra <i>L. trópica</i> .	(17)
. Glucantime (acoplado con selenio)	Span 40; Tween 40; Colesterol	5 μ m	-	En comparación con el selenio solo, tiene una toxicidad menor, una actividad letal más potente y un fuerte impacto contra la leishmaniasis.	(18)
<u>Enfermedades cardio vasculares</u>					
. Ramipril	Span 40/60	348,7 nm	62,41 %	La formulación optimizada demostró una liberación prolongada del fármaco <i>in vitro</i> y una mejora en la biodisponibilidad.	(19)
. Valsartan	Span 60, Colesterol	2,52 a 3,42 μ m	98,24 %	Se observó una alta encapsulación de fármaco y liberación controlada.	(20)
<u>Inflamación</u>					
. Valerato de betametasona	Span 40/60; Colesterol	782 nm	92,03 %	Mostró mejoras en las acciones antiinflamatorias y buena tolerabilidad en la piel de los ratones.	(21)
. Flurbiprofeno	Span 60	6,38 μ m	88,5 %	Mejoró la biodisponibilidad ocular y redujo la inflamación ocular en conejos de manera más efectiva que una solución de flurbiprofeno.	(22)
<u>Infecciones por hongos</u>					
. Itraconazol	Span 60; Colesterol	16,6 μ m	89,67 %	La formulación niosomal mostró una mayor zona de inhibición contra <i>Candida albicans</i> que la formulación comercial.	(23)
<u>SNC</u>					
. Dinorfina B	Span 60; Colesterol	268 nm	18,3 %	Mostró efectos antinociceptivos significativamente mayores en ratones que una solución simple, demostrando un transporte eficiente al cerebro.	(24)
. Pregabalina	Span 40; Span 60	100 a 300 nm	66,5 %	La pregabalina encapsulada en niosomas tuvo un tiempo de liberación y una duración de la acción más prolongados.	(25)
. Temozolomida	Span, Colesterol	220 nm	79,09 %	Mostró un aumento de tres veces en la acumulación del fármaco en el cerebro y una reducción en la acumulación en otros tejidos.	
<u>Cáncer</u>					
. Gemcitabina Cisplatino	Cholesterol, Span 60, and Tween 65	166,45 nm	Gem 74,37 % Cis 85,44 %	Esta formulación tiene valores apropiados en la liberación controlada de fármacos, es segura y exhibe inhibición del crecimiento celular contra las células de cáncer de pulmón A549.	(26)
. Micro-ARN 15a/16-1	Tween 60, Colesterol, DOTAP: DSPE-PEG2000	118,9 nm	-	La co-administración de niosomas cargados con miR-15a y miR-16-1 ejerce potenciales efectos anti-cáncer sinérgicos cuando se utilizan <i>in vitro</i> .	(27)
. Extracto de Propóleo	Span 85 and cholesterol	232 nm	12 %	Las formulaciones de niosomas que contienen extracto de propóleos mostraron una actividad mayor que el extracto de propóleos en diversos tipos de células cancerosas.	(28)
. Melitina	Colesterol, Span 60, Tween 60	240 nm	65 %	Redujo de manera efectiva la multiplicación de células de cáncer de mama y logró modular la expresión génica.	(29)
<u>VIH</u>					
. Zidovudina	Tween 80, DCP	801 nm	88,72 %	Liberación mejorada por periodos de tiempo prolongados.	(30)
. Lamivudina	Span 60	1,62 μ m	95,4 %	El gel niosomal mostró una mayor actividad farmacológica.	(31)

^a Se refiere a la cantidad de fármaco encapsulado respecto a la cantidad de fármaco inicial x 100.

Estudios de niosomas y niosomas-geles para aplicaciones tópicas

Actualmente existe un interés creciente en el desarrollo de nanotransportadores para aplicaciones tópicas con efectos locales, o tratamientos transdérmicos con efectos sistémicos (32). Las ventajas de este tipo de procedimientos se deben principalmente a la extensa superficie de la piel y a un mayor cumplimiento del tratamiento por ser no invasivo. Además, la vía transdérmica evita efectos hepáticos de primer paso y daños en el sistema gastrointestinal, aumentando la biodisponibilidad de los fármacos con la consiguiente reducción de la dosis. Este hecho ocurre debido a la capacidad de ciertos fármacos de atravesar la barrera del estrato córneo para llegar al torrente sanguíneo y promover su efecto sistémico (33).

Uno de los posibles enfoques para lograr una mayor penetración en la piel de fármacos y/o productos químicos cosméticos se basa en el uso de sistemas vesiculares. En general, el tamaño nanométrico y la flexibilidad de los sistemas niosomales pueden mejorar la penetración en la piel y la permeación de varios fármacos (34).

El problema que presentan estos sistemas es que se encuentran en solución acuosa, y en esas condiciones, no presentan las propiedades adecuadas para uso tópico. El empleo de hidrogeles poliméricos como matriz para incorporar niosomas cargados con compuestos activos, surge como una posible solución para obtener sistemas mejorados para su aplicación por esta vía. Existen hidrogeles biocompatibles y fáciles de preparar, que además poseen una adecuada viscosidad y capacidad de extensión de la formulación.

La combinación de vesículas, y en particular niosomas, (para aumentar la permeación de los principios activos cargados) con geles (para mejorar las características de la formulación para aplicaciones tópicas) resulta una estrategia con potencialidad para desarrollar nuevos sistemas terapéuticos, minimizando la pérdida por derrame del producto a aplicar sobre la piel o las heridas, y generando materiales híbridos muy prometedores, que en muchos casos resultan más eficientes para encapsular moléculas hidrofóbicas en comparación con aquellos sistemas formados únicamente con geles (35).

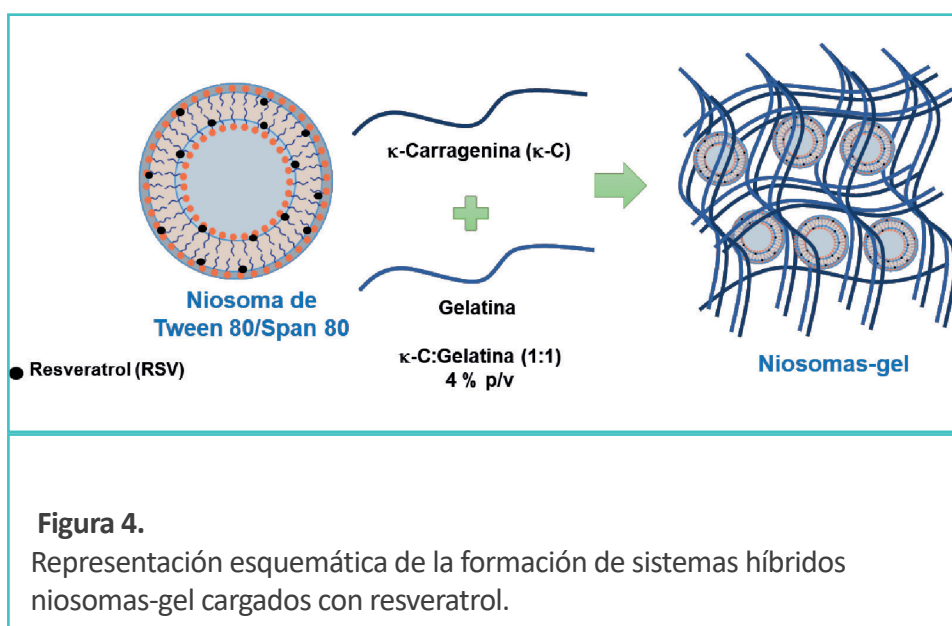
Como antecedente, en nuestro laboratorio hemos preparado sistemas híbridos de niosomas incorporados en hidrogeles. Se estudió el efecto de la incorporación de vesículas de Tween 80/Span 80 cargadas con el antioxidante resveratrol (RSV), en biohidrogeles de gelatina/ κ -carragenina (Figura 4) (36).

La inclusión de los niosomas en los geles, tanto solos, como cargados con el principio activo, no produjo alteraciones en las propiedades de hidrogelación de la mezcla de biopolímero, y por otro lado, la integridad estructural de los niosomas también se mantuvo. Además, fue posible modular la liberación de RSV *in vitro* modificando la concentración de biopolímeros en el hidrogel, produciéndose una difusión acelerada a través de una red polimérica menos densa. Finalmente, el sistema híbrido contribuyó a mejorar la estabilidad del resveratrol, previniendo su fotoisomerización *trans-cis*, prevaleciendo la forma activa *trans* dentro del sistema (37).

Otro ejemplo de sistemas de este tipo es el trabajo de Meng y colaboradores (38), quienes reportaron niosomas preparados a base de Span 20, Span 60 y colesterol, cargados con el fármaco celastrol (un triterpeno poco soluble en agua que se utiliza para el tratamiento de psoriasis). La mayoría de los antiinflamatorios usados en la terapia contra esta enfermedad producen problemas renales, problemas cardíacos, erupciones y gastritis, lo cual impulsa el desarrollo de nuevas formulaciones terapéuticas de uso tópico. Las vesículas conteniendo el fármaco fueron posteriormente incorporadas en hidrogeles de carbopol 974 para aumentar el tiempo de retención sobre la piel de los agentes tópicos. Los niosomas conteniendo celastrol mostraron una capacidad de permeación *in vitro* mejorada en comparación con el fármaco crudo.

En estudios de permeabilidad *in vivo* en piel de ratones inducidos con la enfermedad, los geles niosomales de celastrol aliviaron eficazmente el eritema y la descamación en la piel dorsal de los ratones.

Cabe mencionar que no se detectó el fármaco en sangre en los ratones, lo cual resulta positivo si solo se busca un efecto local sin efectos secundarios sistémicos.



El ácido fusídico es un agente bacteriostático perteneciente a la familia de los antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones de piel y de tejidos blandos. La administración oral y parenteral de este fármaco produce efectos adversos como flebitis, hepatotoxicidad, diarrea y malestar gastrointestinal. Estos efectos secundarios son producidos porque se produce una amplia distribución sistémica no específica, que además disminuye su eficacia terapéutica en el sitio de acción, es decir sobre la piel. Para aplicación tópica, en tanto, la penetración de ácido fusídico a través de piel normal es baja. Para superar esta dificultad, Wagas y colaboradores (39), desarrollaron un gel conteniendo niosomas de Span 60 o Tween 60 con colesterol en carbopol (gelificante), conteniendo ácido fusídico. Parámetros como el flujo y el coeficiente de permeabilidad del fármaco aumentaron 5 veces con la mejor formulación obtenida (gel niosomal conteniendo Span 60), en comparación con el gel simple. Estos resultados sugieren que esta formulación niosoma-gel conteniendo ácido fusídico puede ser una forma de dosificación alternativa eficaz para el tratamiento tópico de infecciones de la piel.

En otro trabajo, Sohrabi y colaboradores prepararon y caracterizaron un sistema híbrido de niosomas cargados de moxifloxacina incorporados en gel de quitosano, como portador potencial para la administración de antimicrobianos tópicos en tratamientos de heridas. Debido a las cargas positivas en su estructura polimérica, compuesta por bloques de glucosamina y *N*-acetilglucosamina, el quitosano tiene una posible interacción con el estrato córneo cargado negativamente. La mejor formulación niosomal obtenida (a partir de Tween 60 y colesterol) encapsuló un 73 % del fármaco y liberó un 47 % del mismo durante 8 horas, mostrando un perfil de liberación más sostenido que los niosomas libres. La formulación niosomal resultó el sistema más eficiente contra *P. aeruginosa*, mientras las formulaciones basadas en geles fueron superiores contra *S. aureus*. Finalmente, la moxifloxacina en los sistemas niosomas-geles presentó una gran potencialidad para su uso en el tratamiento de infecciones microbianas tópicas (40).

Otros sistemas niosomas-geles de diferentes características fueron utilizados para encapsular simvastatina (fármaco utilizado en el tratamiento de la hiperlipidemia) (41), claritromicina (antibiótico macrólido que se indica en infecciones de piel) (42), y un análogo del tamoxifeno (TMX),

llamado triaril (Z)-olefina (TZO) para tratar el cáncer de mama, buscando evitar la resistencia y toxicidad asociadas al TMX (33). En este último caso, el nuevo fármaco incorporado a niosomas de Span 60 y colesterol, se encapsuló en un hidrogel sensible al pH, buscando poder dirigirlo al sitio de acción.

Estos son algunos ejemplos que muestran la potencialidad de estos sistemas híbridos. Los parches transdérmicos basados en niosomas son una prometedora forma de administración, menos invasiva y adecuada para fármacos con efectos secundarios gastrointestinales.

Utilización de niosomas para incluir principios activos en la fortificación de alimentos

Los nutraceuticos abarcan una amplia variedad de compuestos bioactivos que se encuentran naturalmente en alimentos y fuentes de origen vegetal.

Estos compuestos no solo nutren, sino que también ofrecen beneficios significativos para la salud. Entre ellos se incluyen aminoácidos, vitaminas, minerales, ácidos grasos, aceites esenciales, polifenoles, carotenoides, fitoesteroles, terpenos, flavonoides, antocianos, probióticos y prebióticos (44).

Los nutraceuticos son reconocidos por sus efectos, ya sean establecidos o potenciales, en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades, como cáncer, diabetes e hipertensión. Además, poseen propiedades antienvjecimiento, antioxidantes y antiinflamatorias, y contribuyen a mitigar el impacto de enfermedades autoinmunes. Generalmente, los nutraceuticos se administran como suplementos dietéticos o se incorporan en alimentos funcionales. Sin embargo, es importante considerar que la estructura química de estos compuestos influye en su capacidad para integrarse en diferentes matrices alimentarias. Factores como la temperatura, el pH, la presencia de oxígeno, la fuerza iónica y la radiación UV pueden afectar su estabilidad y, por ende, su eficacia.

Por la susceptibilidad de estos compuestos a las condiciones del medio y con el objeto de preservarlos, es que en el último tiempo se han desarrollado métodos de encapsulación como microemulsiones, nanopartículas lipídicas, micelas, liposomas, niosomas, geles y complejos de inclusión con distintos recubrimientos.

A continuación, se describirán algunos ejemplos de encapsulación exitosa de principios activos en niosomas.

Minerales. El calcio (Ca) es un mineral esencial que ejerce diversos roles como modulador de excitabilidad neuronal, regulador de la contracción muscular y promotor de la coagulación sanguínea y brinda estructura y consistencia a los huesos y membranas celulares. La biodisponibilidad del calcio depende de numerosos factores como el tipo de fuente, la edad, género, tipo de dieta, niveles de vitamina D y de acuerdo a la OMS los niveles de ingesta diaria son menores a los recomendados. Es por ello que se emplean suplementos dietarios y alimentos fortificados. Sin embargo, la solubilidad y la biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal es un factor determinante en la absorción. En este sentido se han propuesto liposomas, hidrogeles y emulsiones múltiples como tecnologías de encapsulación exitosas. Sin embargo, Melcrová y colaboradores reportaron que el calcio interacciona fuertemente con los fosfolípidos de los liposomas lo cual dificulta su posterior liberación (45). Márquez y Wagner reportaron que las emulsiones múltiples con calcio son inestables frente a altas concentraciones de minerales ya que el mineral junto a las proteínas de soja promueven la agregación de las gotas (46).

Estos ejemplos revelan la gran interacción que presenta el calcio con los materiales de pared comprometiendo la eficiencia del sistema. Los niosomas, al prepararse con tensioactivos no iónicos no presentan las dificultades antes mencionadas por ser menor la interacción entre los dos componentes. Así lo reportaron Barboza-Nuñez y colaboradores, quienes encapsularon calcio a

partir de diferentes fuentes en niosomas. La eficiencia de encapsulamiento tanto para lactato (CaL) como para cloruro de calcio (CaCl_2) fue entre el 20 y 40%. Dependiendo del método de preparación de los niosomas con el mineral encapsulado se consiguió modular la liberación del mineral. Una conclusión interesante es que se comprobó que los niosomas no son citotóxicos, independientemente de la sal empleada como fuente de calcio (47).

El hierro es un nutriente esencial en la dieta humana, y su deficiencia tiene efectos adversos sobre la salud. En algunos casos es necesario suplementar la dieta con hierro para evitar anemia. Los suplementos de hierro (sulfato, gluconato o fumarato ferroso) son comúnmente usados para tratar la deficiencia de este mineral, pero pueden causar efectos adversos en el tracto gastrointestinal. Los alimentos enriquecidos en hierro pueden jugar un rol importante en prevenir este problema. El trabajo de Gutiérrez y col. describe varios sistemas niosomales capaces de encapsular una considerable cantidad de hierro que se utilizaron para fortificar yogurt. Se encontró que los niosomas conteniendo hierro modificaban solo ligeramente las propiedades sensoriales, reológicas y de estabilidad del yogurt (48).

Aceites esenciales. En los últimos años ha crecido el interés del uso de aceites esenciales tanto por su capacidad antioxidante como por su probada actividad antimicrobiana. Este último punto está relacionado al aumento de la resistencia por parte de bacterias patógenas a los antibióticos de síntesis. Dadas las características particulares de los aceites esenciales como son su sabor amargo, sensibilidad a las temperaturas elevadas y facilidad de oxidación, se busca protegerlos mediante tecnologías de encapsulación. Por ejemplo, Sirati y colaboradores incorporaron aceite esencial de orégano a niosomas de Span 60, Tween 60 y colesterol, con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos en peces. Los niosomas conteniendo el aceite esencial mostraron una actividad antimicrobiana y anti biofilm entre 2 y 4 veces superior a la del aceite esencial libre frente a diferentes cepas bacterianas. Pruebas de biocompatibilidad llevadas a cabo confirmaron que los niosomas vacíos no presentaron efectos citotóxicos sobre líneas celulares (49).

Péptidos bioactivos. Los péptidos bioactivos son fragmentos proteicos de 2 a 20 aminoácidos que poseen una excelente actividad hipoglucemiante. Sin embargo, son altamente sensibles al pH gástrico y a las enzimas del tracto gastrointestinal. La aplicación de estos péptidos está limitada por su inestabilidad y baja biodisponibilidad. Pero además, la incorporación de estos péptidos a alimentos funcionales es todo un desafío pues son sustancias higroscópicas, de sabor amargo, inestables y pueden interactuar con la matriz alimentaria disminuyendo su actividad. Es así que la tecnología de encapsulación aflora como alternativa para incrementar la estabilidad y biodisponibilidad de estos compuestos bioactivos.

A modo de ejemplo se puede mencionar el trabajo de Du y colaboradores, que llevaron a cabo un estudio comparativo entre dos sistemas de encapsulación con el fin de diseñar vehículos de administración con estabilidad a largo plazo y bioaccesibilidad mejorada. Encapsularon péptidos de bajo peso molecular ($< 3\text{KDa}$) obtenidos a partir de proteínas del suero de leche de cabra en liposomas de lecitina de soja y en niosomas de Tween 40. Además evaluaron varios fitoesteroles (ergosterol, estigmasterol, β -sitosterol, y la mezcla de todos) como agentes estabilizantes de membrana, de los cuales β -sitosterol resultó ser el mejor agente, por lo cual se lo utilizó como constituyente de todos los sistemas vesiculares ensayados. Se realizaron estudios de digestión *in vitro* y se observó que los sistemas niosomales mejoraron notablemente la estabilidad del péptido en condiciones ácidas ya que luego de 2 horas de digestión gástrica se conservó un 89% de péptido retenido en los niosomas. En cuanto a la fase intestinal, los niosomas mantuvieron un 79% del péptido, lo cual demuestra

que los niosomas brindan un importante efecto protector en la biodisponibilidad del péptido bioactivo en su paso por el tracto digestivo (50).

Rezvani y colaboradores estudiaron el efecto de incorporar niosomas conteniendo isoleucina-prolina-prolina (IPP) como ingredientes de bebidas funcionales, y se comparó con la incorporación de un sistema análogo liposomal. El modelo de bebida funcional conteniendo IPP en niosomas exhibió mejor palatabilidad, y conservó mejores propiedades físico-químicas durante un almacenamiento a largo plazo que aquel enriquecido con IPP en liposomas. Además, los niosomas exhibieron una liberación más sostenida del péptido bioactivo en fluido sanguíneo simulado que los liposomas (51). Estos resultados son de gran importancia para el diseño y desarrollo de alimentos funcionales conteniendo IPP.

Conclusiones y perspectivas

A lo largo del tiempo, se han logrado importantes avances en el desarrollo de nuevos sistemas nanotransportadores, especialmente en el desarrollo de la tecnología de niosomas. Estos sistemas han demostrado ser efectivos para mejorar y optimizar el transporte y la liberación controlada de diversos principios activos, superando las limitaciones que presentan algunas moléculas cuando se administran de forma convencional. La utilización de niosomas tiene una alta potencialidad para aplicaciones en el área farmacéutica, cosmética, de alimentos y agroquímica, como se ha descrito en los ejemplos mencionados en este trabajo. Sin embargo, aún quedan aspectos por estudiar en profundidad, como la evaluación toxicológica a largo plazo de estos sistemas, la optimización de los procesos de esterilización para su uso en aplicaciones relacionadas con la salud y el escalado de la producción para llevarla a un nivel industrial. Es necesario continuar investigando para aumentar el conocimiento sobre los niosomas y explorar nuevas aplicaciones que permitan aprovechar al máximo su potencial como sistemas de transporte y liberación de principios activos.

Agradecimientos

Nuestras tareas de investigación son financiadas por CONICET [PIP-11220200102764, Res. 2021-1639], ANPCyT [FONCyT, PICT 2019-2380, PICT 2021-0068 y PICT 2020-0229], y SeCyT-UNC [CONSOLIDAR I, 2018-2023]. Los autores agradecen a CONICET y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica por las becas otorgadas para realizar sus tesis doctorales.

Referencias Bibliográficas

1. Machado, N. D., Fernández, M. A., Díaz, D. D. Recent Strategies in Resveratrol Delivery Systems. *ChemPlusChem* (2019), 84, 951–973.
2. Machado, N. D., Gutiérrez, G., Matos, M., Fernández, M. A. Preservation of the Antioxidant Capacity of Resveratrol via Encapsulation in Niosomes. *Foods* (2021), 10, 988.
3. Shukla, T., Upmanyu, N., Prakash Pandey, S., Gosh, D. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, págs. 1–47, Elsevier, 2018.
4. Tavano, L., Alfano, P., Muzzalupo, R., De Cindio, B. Niosomes vs microemulsions: New carriers for topical delivery of Capsaicin. *Colloids Surf. B, Biointerfaces* (2011), 87, 333–339.
5. Moghassemi, S., Hadjizadeh, A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *J. Controlled Release* (2014), 185, 22–36.
6. Machado, N. D., Silva, O. F., de Rossi, R. H., Fernández, M. A. Cyclodextrin modified niosomes to encapsulate hydrophilic compounds. *RSC Advances* (2018), 8, 29909–29916.
7. García-Manrique, P., Machado, N. D., Fernández, M. A., Blanco-López, M. C., Matos, M., Gutiérrez, G. Effect of drug molecular weight on niosomes size and encapsulation efficiency. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* (2020), 186, 110711.

8. Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M., Wen, J. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2019), 144, 18-39.
9. Ge, X., Wei, M., He, S., Yuan, W. Advances of Non-Ionic Surfactant Vesicles (Niosomes) and Their Application in Drug Delivery. *Pharmaceutics* (2019), 11, 55.
10. Thabet, Y., Elsbahy, M., Eissa, N. G. Methods for preparation of niosomes: A focus on thin-film hydration method. *Methods* (2022), 199, 9-15.
11. Bhardwaj, P., Tripathi, P., Gupta, R., Pandey, S. Niosomes: a review on niosomal research in the last decade. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* (2020), 56, 101581.
12. Izhar, M. P., Hafeez, A., Kushwaha, P., Simrah, Drug delivery through niosomes: a comprehensive review with therapeutic applications. *J. Cluster Sci.* (2023), 34, 2257–2273.
13. Yasamineh, S., Yasamineh, P., Ghafouri Kalajahi, H., Gholizadeh, O., Yekanipour, Z., Afkhami, H., Eslami, M., Hossein Kheirkhah, A., Taghizadeh, M., Yazdani, Y., Dadashpour, M. A state-of-the-art review on the recent advances of niosomes as a targeted drug delivery system. *Int. J. Pharm.* (2022), 624, 121878.
14. Witika, B. A., Bassey, K. E., Demana, P. H., Siwe-Noundou, X., Poka, M. S. Current advances in specialised niosomal drug delivery: manufacture, characterization and drug delivery applications. *Int. J. Mol. Sci.* (2022), 23.
15. (<https://worldwide.espacenet.com/>).
16. Arafa, M. G., Ayoub, B. M. Nano-vesicles of salbutamol sulphate in metered dose inhalers: formulation, characterization and in vitro evaluation. *Int. J. App. Pharm.* (2017) 9, 100-105.
17. Parizi, M. H., Farajzadeh, S., Sharifi, I., Pardakhty, A., Parizi, M. H. D., Sharifi, H., Salarkia, E., Hassanzadeh, S. Antileishmanial Activity of Niosomal Combination Forms of Tioxolone along with Benzoxonium Chloride against *Leishmania tropica*. *Korean J Parasitology* (2019), 57, 359–368.
18. Mostafavi, M., Khazaeli, P., Sharifi, I., Farajzadeh, S., Sharifi, H., Keyhani, A., Hakimi Parizi, M., Kakoei, S., A Novel Niosomal Combination of Selenium Coupled with Glucantime against *Leishmania tropica*. *Korean J. Parasitology* (2019), 57, 1-8.
19. Rao, R., Preparation and evaluation of Ramipril Niosomes using Sonication method. *Acta Pharm. Sci.* (2011), 53, 441-446.
20. Makvana, C., Sahoo, S. Formulation and Evaluation of Controlled Release Maintenance Dose Loaded Niosomes of Anti-Hypertensive Drug. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* (2019), 11.
21. a) Mohamed, M. I., Kassem, M. A., Khalil, R. M., Younis, M. M., Darwish, A. B.; Salama, A., Wagdi, M. A. *Biointerface Res. Appl. Chem.* (2021), 11, 14640
- b) Mohamed, M. I., Kassem, M. A., Khalil, R. M., Younis, M. M., Darwish, A. B., Salama, A., Wagdi, M. A. Enhancement of the Anti-inflammatory Efficacy of Betamethasone Valerate via Niosomal Encapsulation. *Biointerface Res. App. Chem.* (2021), 11, 14640 – 14660.
22. Limongi, T., Susa, F., Marini, M., Allione, M., Torre, B., Pisano, R., di Fabrizio, E. Lipid-Based Nanovesicular Drug Delivery Systems. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland) (2021), 11, 3391.
23. Wagh, V., Deshmukh, O. Itraconazole Niosomes Drug Delivery System and Its Antimycotic Activity against *Candida albicans*. *ISRN Pharmaceutics* (2012), 2012, 653465.
24. Bragagni, M., Mennini, N., Furlanetto, S., Orlandini, S., Ghelardini, C., Mura, P. Development and characterization of functionalized niosomes for brain targeting of dynorphin-B. *Eur. J. Pharm. Biopharm.: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* (2014), 87, 73–79.
25. S., S., S., S. C., Vijayan, V., Nair, S. C. Anti-epileptic drug loaded niosomal transdermal patch for enhanced skin permeation. *Int. J. App. Pharm.* (2019), 11, 31–43.
26. Mohamad Saimi, N. I., Salim, N., Ahmad, N., Abdulmalek, E., Abdul Rahman, M. B., Aerosolized Niosome Formulation Containing Gemcitabine and Cisplatin for Lung Cancer Treatment: Optimization, Characterization and In Vitro Evaluation. *Pharmaceutics* (2021), 13, 59.
27. Parchami, M., Haghirsadat, F., Sadeghian-Nodoushan, F., Hemati, M., Shahmohammadi, S., Ghasemi, N., Sargazi, G., A new approach to the development and assessment of doxorubicin-loaded nanoliposomes for the treatment of osteosarcoma in 2D and 3D cell culture systems. *Heliyon* (2023), 9, e15495.
28. Cetin, E. O., Salmanoglu, D. S., Ozden, I., Ors-Kumoglu, G., Akar, S., Demirozer, M., Karabey, F., Kilic, K. D., Kirilmaz, L., Uyanikgil, Y., Sevimli-Gur, C. Preparation of Ethanol Extract of Propolis Loaded Niosome Formulation and Evaluation of Effects on Different Cancer Cell Lines. *Nutrition and cancer* (2022), 74, 265–277.
29. Dabbagh Moghaddam, F., Akbarzadeh, I., Marzbankia, E. et al. Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: an in vitro and in vivo evaluation of anti-cancer effect. *Cancer Nano* (2021), 12, 14.
30. Ruckmani, K., Sankar, V. Formulation and optimization of Zidovudine niosomes. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, (2010), 11, 1119–1127.
31. Abdal-Hamid, S., Kassab, H., Hussein, L., Haiss, M., Alkufi, H. Spanlastics Nanovesicles: An Emerging and Innovative Approach for Drug Delivery. *Maaen J. Med. Sci.* (2023), 2, 100-107.
32. Rai, V., Mishra, K., Yadav, S., Yadav, P. Nanoemulsion as Pharmaceutical Carrier for Dermal and Transdermal Drug Delivery: Formulation Development, Stability Issues, Basic Considerations and Applications. *J. Control. Release* (2018), 270, 203–225.

33. Patel, K., Kumar, P, Thakkar, P. Formulation of Niosomal Gel for Enhanced Transdermal Lopinavir Delivery and Its Comparative Evaluation with Ethosomal Gel. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2012), 13, 1502–1510.
34. Nigro, F, Santos, P, Pereira, S, Elias, M. Niosome-based hydrogel as a potential drug delivery system for topical and transdermal applications, *Int. J. Polym. Mat. Polym. Biomat.* (2022), 71, 444-461.
35. Stagnoli, S, Garro, C., Ertekin, O., Heid, S., Seyferth, S., Soria, G., Correa, N. M., Leal-Egaña, A., Boccaccini, A. R. Topical systems for the controlled release of antineoplastic Drugs: Oxidized Alginate-Gelatin Hydrogel/Unilamellar vesicles, *J. Coll. Interface Sci.* (2023), 629, 1066-1080.
36. Machado, N. D., Diseño y caracterización de sistemas anfífilicos como transportadores de moléculas de interés en diferentes campos, Tesis Doctoral, Córdoba (Argentina), Universidad Nacional de Córdoba, 2019.
37. Machado, N. D., Fernández, M. A., Häering, M., Saldías, C., Díaz Díaz, D. Niosomes encapsulated in biohydrogels for tunable delivery of phytoalexin resveratrol. *RSC Adv.* (2019), 9, 7601.
38. Meng, S., Wang, L., Lin, Z., Liu, Z., Xi, L., Wang, Z., Zheng, Y. Loading of water-insoluble celastrol into niosome hydrogels for improved topical permeation and anti-psoriasis activity. *Colloids Surf. B Biointerfaces* (2019), 182, 110352.
39. Wagas, M. K., Sadia, H., Khan, M. I., Omer, M.O., Siddique, M. I., Qamar, S., Zaman, M., Butt, M. H., Mustafa, M. W., Rasool, N., Development and characterization of niosomal gel of fusidic acid: in-vitro and ex-vivo approaches, *Designed Monomers Polym.* (2023), 25, 165-174.
40. Sohrabi, S., Haeri, A., Mahboubi, A., Mortazavi, A., Dadashzadeh, S. Chitosan Gel-Embedded Moxifloxacin Niosomes: An Efficient Antimicrobial Hybrid System for Burn Infection. *Int. J. Biol. Macromol.* (2016), 85, 625–633.
41. Salem, H.F., Kharshoum, R. M., Abou-Taleb, H. A., Farouk, H. O., Zaki, R. M. *Pharmaceutics* (2021), 13, 138.
42. Alkilani, A. Z., Musleh, B., Hamed, R., Swellmeen, L., Basheer, H. A. J. *Funct. Biomater.* (2023), 14, 57.
43. Salem, H.F., Kharshoum, R. M., Gamal, A., El-Ela, F. I. A., Abdellatif, K. R. A. J. *Liposome.Res.* (2019), 30, 126-135.
44. Alali, M., Alqubaisy, M., Aljaafari, M. N., Alali, A. O., Baqais, L., Molouki, A., Abushelaibi, A., Lai, K-S, Lim, S. H. E. *Nutraceuticals: Transformation of Conventional Foods into Health Promoters/Disease Preventers and Safety Considerations*, *Molecules* (2021), 26, 2540.
45. Melcrová, A., Pokorna, S., Pullanchery, S., Kohagen, M., Jurkiewicz, P., Hof, M., Jungwirth, P., Cremer, P. S., Cwiklik, L. The complex nature of calcium cation interactions with phospholipid bilayers. *Sci. Rep.* 2016, 6, 38035.
46. Márquez, A. L., Wagner, J. R., Rheology of double (w/o/w) emulsions prepared with soybean milk and fortified with calcium. *J. Texture Studies*, (2010), 41, 651-671.
47. Barbosa-Núñez, J. A., Herrera-Rodríguez, S. E., García-Marquez, E., Espinosa-Andrews, H. A comparative study on the physicochemical properties and gastrointestinal delivery of calcium niosomes produced by low and high-energy techniques, *Open-Nano* (2024), 17, 100205.
48. Gutiérrez, G., Matos, M., Barrero, P., Pando, D., Iglesias O, Pazos, C. Iron-entrapped niosomes and their potential application for yogurt fortification. *LWT- Food Sci. Technol.* (2016), 74, 550-556.
49. Sirati, R., Khajehrahimi, A. E., Kazempoor, R., Kakoolaki, S., Ghorbanzadeh, A. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosome-loaded oregano essential oil against fish-borne pathogens, *Heliyon* (2024), 10, e26486.
50. Du, X, Huang, X., Wang, L., Mo, L., Jing, H., Bai, H., Wang, H. Nanosized niosomes as effective delivery device to improve the stability and bioaccessibility of goat milk whey protein peptide. *Food Res. Int.* (2022), 161, 111729.
51. Rezvani, M., Hesari, J., Peighambaridoust, S. H., Manconi, M., Hamishehkar, H., Escribano-Ferrer, E. Potential application of nanovesicles (niosomes and liposomes) for fortification of functional beverages with Isoleucine-Proline-Proline: A comparative study with central composite design approach, *Food Chemistry* (2019), 293, 368–377 (6) Giletto, G., Verónica., Stella., Nicolas., Mariana., Adrian Alexis. Endocarditis infecciosa por *Pseudomonas stutzeri*: a propósito de un caso. (2022). SADI. 0670-P (7) Navarrete A., Tapia Gómez A., López-Gómez M., López-Ruz M. A., Jiménez A. A rare case of *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. Review of the literatura. *SciELO.* (2007). ISSN 0212-7199.

Para citación de este artículo: ARRIAGA, María Emilia; BARNETCHE, María Eugenia; FORESI, Martina; MACHADO, Noelia D; MARCANO AGUILERA, Nelson D; PACHÓN GÓMEZ, Erica M; PINEDA, Juan Cruz; SILVA, O. Fernando; TISSERA, Carolina E; VICO, Raquel V; FERNÁNDEZ, Mariana A. (2024) "Niosomas como herramientas nanotecnológicas para el transporte de compuestos bioactivos", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15 Pp. 7-19 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Necesidad de información sobre medicamentos durante la pandemia COVID-19

Need for information on medicines during the COVID-19 pandemic

Autores: Miana, Gisele E.; Caffaratti, Mariana ¹; Vega, Elena M.²; Uema, Sonia A. N.¹

Filiación Institucional: ¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Información de Medicamentos (CIME). Córdoba, Argentina. ² Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Chile.

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Resumen

Introducción

El Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba (CIME-FCQ-UNC), brinda información a profesionales sanitarios y a la comunidad, para promover el uso racional de medicamentos. La pandemia por SARS-CoV-2 generó un contexto global de infodemia y desinformación.

Objetivo

Analizar las consultas resueltas en el CIME-FCQ-UNC, período 2019-2022, en cuanto a temas y perfil de solicitantes, y comparar la demanda de información sobre medicamentos antes y durante la pandemia de COVID-19.

Métodos

Cada solicitud se registró en un formulario con datos del consultante, procedencia, medicamento y tema. Se procesaron en una planilla de cálculo generando tablas y figuras para su análisis.

Resultados

Las consultas resueltas en el periodo 2019-2022 fueron: 96, 81, 248 y 169, respectivamente. En 2019-2020, el perfil de consultantes fue: farmacéuticos 75 y 79%, público general 3 y 5%; en 2021 y 2022, público general 44 y 48%, farmacéuticos 23 y 38%. Temas más frecuentes: Reacciones Adversas ocupó el primer lugar en 2019 y el segundo en 2021-2022; Indicación Terapéutica ocupó el segundo lugar en 2019-2020. Por grupos anatómicos principales: en 2019 y 2020, N 24 y 9%, J 20 y 31%; en 2021 y 2022, J 67 y 51%. Entre 2020-2022, se registró P 2, 6 y 1%

Conclusiones

Al comparar 2021 con 2019, el número de consultas fue más del doble, con cambios en perfil de consultantes y temática centrada en COVID-19. Desde el CIME-FCQ-UNC, se priorizó atender todas las necesidades de información sobre farmacoterapia COVID-19, durante la pandemia.

Palabras Claves: Tratamiento Farmacológico de COVID-19; Infodemia; Servicios de Información sobre Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction

The Medicines Information Center, Facultad de Ciencias Químicas - Universidad Nacional de Córdoba (CIME-FCQ-UNC in Spanish), provides information to health professionals and the community, to promote the rational use of medicines. The SARS-CoV-2 pandemic generated a global context of infodemic and misinformation.

Aim

To analyze the queries resolved in the CIME-FCQ-UNC, period 2019-2022, in terms of topics and profile of applicants, and to compare the demand for medicines information before and during the COVID-19 pandemic.

Methods

Each request was recorded on a form with details about the consultant, its origin and topic. They were processed in a spreadsheet generating tables and figures for analysis.

Results

The queries resolved in the period 2019-2022 were: 96, 81, 248 and 169, respectively. In 2019-2020, the consultants' profile was: pharmacists 75 and 79%, general public 3 and 5%; in 2021 and 2022, general public 44 and 48%, pharmacists 23 and 38%. Most frequent topics: Adverse Reactions ranked first in 2019 and second in 2021-2022; Therapeutic Indication ranked second in 2019-2020. By main anatomical groups: in 2019 and 2020, N 24 and 9%, J 20 and 31%; in 2021 and 2022, J 67 and 51%. Between 2020-2022, P 2, 6 and 1% were recorded.

Conclusions

When comparing 2021 with 2019, the number of requests was more than double, with changes in the consultants' profile and topics focused on COVID-19. The CIME-FCQ-UNC prioritized addressing all information needs on COVID-19 pharmacotherapy during the pandemic.

Keywords: COVID-19 Drug Treatment; Infodemic; Drug Information Services.

Introducción

Los Centros de Información de Medicamentos (CIM) son unidades funcionales equipadas con personal calificado y recursos necesarios para responder a demandas de información científica, actualizada, objetiva e independiente sobre medicamentos. Se los considera una pieza clave entre las políticas fundamentales para la promoción del uso racional de los medicamentos (1, 2).

El Centro de Información de Medicamentos de Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (CIME-FCQ-UNC), es un centro de transferencia que brinda información a profesionales sanitarios y a la comunidad, con el fin de promover el uso racional de medicamentos. A su vez, el CIME-FCQ-UNC participa en redes de CIM a nivel nacional e internacional (3).

La pandemia por SARS-CoV-2, declarada a comienzos de 2020, generó un contexto global marcado por la infodemia y la desinformación, acompañado de incertidumbre y temor ante una nueva enfermedad para la que no se conocían tratamientos efectivos ni vacunas para prevenirla (4,5). Los sitios oficiales de los ministerios de salud, tanto provinciales como nacional, debieron reforzar sus estrategias de comunicación pública. Incluso Télam, la Agencia Nacional de Noticias, generó una plataforma específica para difundir información chequeada (6). También entre las publicaciones científicas se observó un incremento notable del volumen de información circulante, en particular de los *preprints* con todas sus implicancias, positivas y negativas, vinculadas a la falta del proceso de revisión por pares o *peer review* (7). El objetivo de este trabajo es analizar las consultas resueltas en el Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba (CIME-FCQ-UNC), período 2019-2022, en cuanto a temas y perfil de solicitantes, y comparar la demanda de información sobre medicamentos antes y durante la pandemia de COVID-19.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo que analiza el perfil de las consultas resueltas durante 2019-2022 en el CIME-FCQ-UNC.

Recopilación de datos:

Toda consulta ingresada al Centro, se documentó completando un formulario diseñado para tal fin. Incluye, entre otros, datos del consultante (profesión u ocupación), procedencia y tema de la solicitud de información sobre medicamentos (SIM), además de clasificar y registrar el medicamento según su código ATC (Anátomo-Terapéutico-Químico, por sus siglas en inglés) (8).

Procesamiento de datos:

Las SIM se procesaron en una planilla de cálculo generando tablas y figuras para su análisis por año y comparativo durante el período 2019-2022.

Análisis de Datos:

Los datos se analizaron utilizando métodos estadísticos descriptivos. Se categorizaron las consultas según el perfil del solicitante y los temas tratados. El número y tipo de consultas se informaron según su frecuencia anual y comparativa.

Consideraciones Éticas:

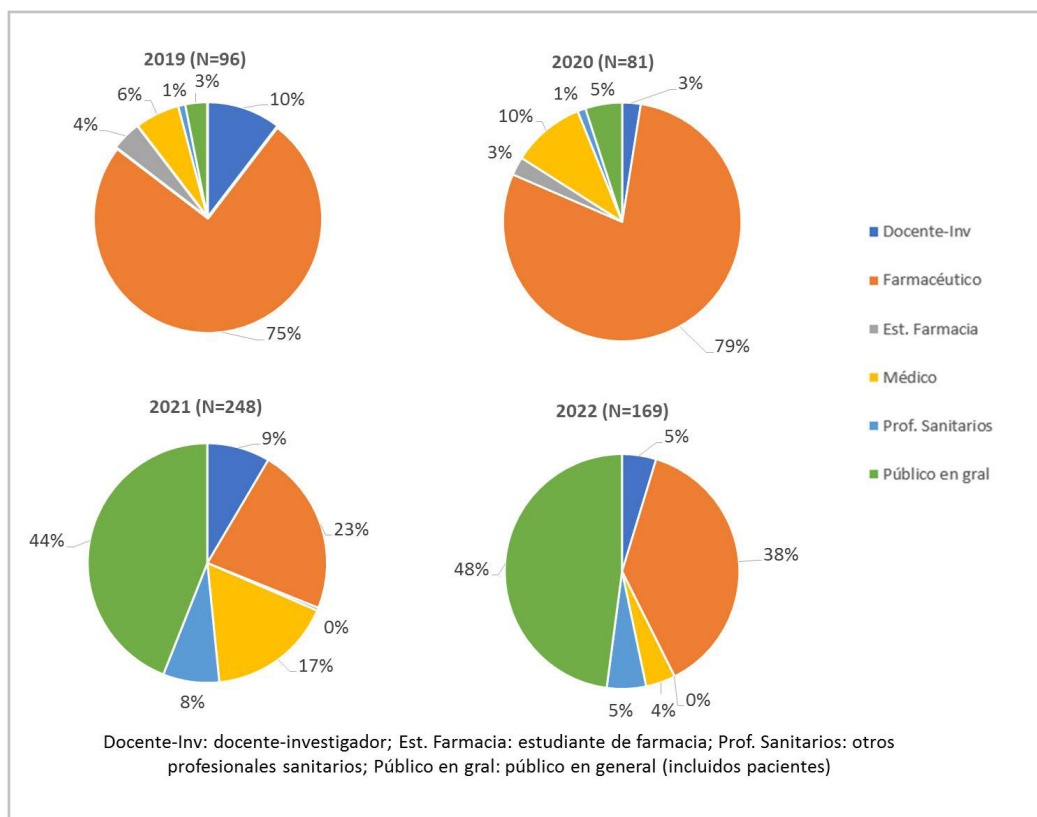
El estudio se realizó respetando la confidencialidad de los solicitantes de información y la Ley 25.326 de protección de datos personales (*Habeas Data*). La información se presenta agrupada a fin de evitar la individualización de los consultantes.

Resultados

Durante el periodo analizado, el número de consultas resueltas fue el siguiente: 96 en 2019, 81 en 2020, 248 en 2021 y 169 en 2022.

A continuación, en la Figura 1 se presenta la distribución porcentual, por año, de los consultantes según su ocupación.

Figura 1
Distribución porcentual de los consultantes según su ocupación en los años 2019-2022



En cuanto a su procedencia, en 2019 el 90% de las SIM provenían de la provincia de Córdoba, con 71% de las mismas originadas en la ciudad capital. Mientras que, en 2020, el 75% de las SIM eran de Córdoba con el 64% de origen capitalino.

En 2021, la mitad de las solicitudes (50%) provinieron de otras provincias y el 45% de Córdoba (30% neto en capital). Por su parte, en 2022, el 70% de las SIM correspondieron a Córdoba (66% neto en capital) y el 26% a otras provincias.

El ranking con los 5 temas más requeridos a través de las SIM por cada año, entre 2019 y 2022, se observa en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Principales temas de consulta por año (2019-2022)

Año	2019	2020	2021	2022
Posición	Tema (% , n)	Tema (% , n)	Tema (% , n)	Tema (% , n)
1	RAM (34%, 55)	Otros (19%, 24)	Otros (19%, 56)	Otros (31%, 64)
2	Uso/indicación (12%, 20)	Uso/indicación (19%, 23)	RAM (16%, 45)	RAM (24%, 54)
3	Interacciones (12%, 19)	Inform. Gral. (16%, 20)	Uso/indicación (10%, 28)	Interacciones (12%, 24)
4	Otros (7%, 12)	Interacciones (15%, 18)	Interacciones (9%, 27)	Dosificación (12%, 24)
5	Dosificación (4%, 6)	Dosificación (12%, 15)	Dosificación (9%, 26)	Uso/indicación (4%, 9)
	100%, 163	100%, 124	100%, 290	100%, 206

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

En la *Tabla 2*, se clasifican los fármacos relacionados a las consultas por su grupo anatómico principal (código ATC) y por año, en el período analizado.

Tabla 2

Clasificación de las consultas por el grupo anatómico principal de los fármacos involucrados y según su frecuencia, entre 2019 y 2022

Grupo anatómico principal (clasificación ATC)	2019 % (n)	2020 % (n)	2021 % (n)	2022 % (n)
A Aparato digestivo y metabolismo	7,4% (12)	8,1% (10)	4,8% (14)	6,3% (13)
B Sangre y órganos formadores de sangre	6,1% (10)	4,8% (6)	2,1% (6)	3,4% (7)
C Sistema cardiovascular	4,9% (8)	4,0% (5)	1,0% (3)	4,4% (9)
D Dermatológicos	2,5% (4)	2,4% (3)	1,0% (3)	1,0% (2)
G Sistema genitourinario y hormonas sexuales	2,5% (4)	1,6% (2)	0,0% (0)	0,5% (1)
H Preparados hormonales sistémicos	2,5% (4)	6,5% (8)	1,7% (5)	1,5% (3)
J Antiinfecciosos uso sistémico	19,6% (32)	31,5% (39)	66,6% (193)	51,0% (105)
L Antineoplásicos e inmunomoduladores	12,3% (20)	5,6% (7)	2,4% (7)	5,8% (12)
M Sistema músculo-esquelético	7,4% (12)	2,4% (3)	0,3% (1)	1,9% (4)
N Sistema nervioso	23,9% (39)	8,9% (11)	4,8% (14)	9,7% (20)
P Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0,0% (0)	2,4% (3)	6,0% (18)	1,0% (2)
R Sistema respiratorio	4,3% (7)	1,6% (2)	0,3% (1)	0,5% (1)
S Órganos de los sentidos	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	1,9% (4)
V Varios	1,2% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	1,5% (3)
sin código ATC	5,5% (9)	20,2% (25)	8,6% (25)	9,7% (20)
Total anual (N=100%)	163	124	290	206

En 2021, 180 de 193 SIM del grupo anatómico J estuvieron relacionadas con vacunas contra COVID-19. Los temas principales de consulta vinculados al grupo J de antiinfecciosos fueron: "Otros" (n=41), RAM (n=29), dosificación-posología (n=23), composición (n=10), uso o indicación terapéutica (n=10). En este grupo también hubo 5 consultas sobre suero equino.

En 2022, de 105 consultas agrupadas en la categoría J, 71 se correspondieron con vacunas contra COVID-19, siendo los temas vinculados a RAM (n=31), dosificación-posología (n=9), "Otros" (n=30) y estabilidad (n=1).

Las SIM sin código ATC (ver *Tabla 2*), que se incrementaron con igual cantidad durante 2020 y 2021 (n=25), refieren a diversos medicamentos en fase de investigación y otros productos sin clasificación; por ejemplo: ibuprofeno inhalado (con una autorización provincial durante la pandemia), plasma de convalecientes con COVID-19, consultas relacionadas a la campaña de vacunación contra COVID-19, uso de inmunoglobulinas anti-COVID-19, dióxido de cloro, alcohol etílico y productos médicos como los barbijos.

Discusión y Conclusiones

Las SIM resueltas experimentaron un aumento del 258% entre 2019 y 2021, como impacto visible de la necesidad de información durante la pandemia por SARS-CoV-2. En 2019 y 2020, la mayoría de los consultantes fueron farmacéuticos con un escaso número de solicitudes provenientes del público general. Sin embargo, una vez iniciada la pandemia y, particularmente, la campaña de vacunación contra COVID-19, en 2021 y 2022, el perfil de consultantes se modificó, predominando el público general, seguido de profesionales de la salud, encabezados por farmacéuticos (ver *Figura 1*). En cuanto a la procedencia, en 2021, se equipararon aquellas provenientes de otras provincias con las de Córdoba.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), históricamente en el CIME-FCQ-UNC, han sido el tema de consulta más frecuente, tal como se registró en 2019. Sin embargo, en 2020, este tema salió de los cinco más frecuentes. Esto podría atribuirse a la falta de conocimiento sobre COVID-19 y cómo tratarla, con mayor inquietud sobre uso, indicaciones, información general e interacciones de los medicamentos que se comenzaron a utilizar basados en hipótesis sobre los mecanismos de acción del SARS-CoV-2 (4-7,9-11). En 2021 y 2022, las RAM volvieron a ocupar el segundo lugar, tras el uso de medicamentos contra COVID-19, incluidas las vacunas, basados en evidencias más sólidas o en desarrollo, a través de protocolos y ensayos clínicos en curso (10-14). En 2021 y 2022, respectivamente, 73 y 47% de los temas clasificados como “Otros” se refirieron a aspectos operativos o prácticos de la vacunación COVID-19, como centros de vacunación, esquemas de vacunación, fechas de vencimiento o reclamos indemnizatorios por reacciones adversas (ver *Tabla 1*).

La participación del CIME-FCQ-UNC en la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM, nacional) y en la Red de CIM de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC, regional), permitió el intercambio fluido de información y la elaboración de publicaciones y material educativo que agilizó la resolución de consultas durante la pandemia, además de las publicaciones propias (3,9,10,13,14).

Durante 2021 y 2022, se observó un marcado incremento en las SIM acerca de antiinfecciosos de uso sistémico (fármacos del grupo anatómico J, ver *Tabla 2*) debido a la búsqueda de tratamientos eficaces frente a COVID-19, incluyendo información sobre las nuevas vacunas. Los antimicrobianos comprendían desde antivirales para combatir el SARS-CoV-2 hasta antibióticos y antifúngicos por infecciones oportunistas o concurrentes.

Durante 2020 y 2021, se registraron consultas sobre antiparasitarios (grupo anatómico P, ver *Tabla 2*) como ivermectina e hidroxiclороquina, para su uso *off-label* en prevención o tratamiento de COVID-19 (9-11, 13, 14).

Las consultas resueltas en 2022 sin código ATC (n=20; ver *Tabla 2*), a diferencia de 2020 y 2021, no se vincularon a COVID-19, aunque aparecen 2 sobre dióxido de cloro.

El incremento de consultas de más del doble entre 2021 con respecto a 2019, reflejó la urgencia de acceder a información confiable por parte de pacientes y público general durante la pandemia de COVID-19. Este aumento subraya la relevancia de los centros de información de medicamentos en tiempos de crisis sanitaria.

Se observaron cambios en el perfil de consultantes, su procedencia y las temáticas fuertemente ligadas a COVID-19. En este sentido, durante la pandemia, desde el CIME-FCQ-UNC se priorizó la atención de todas las necesidades de información sobre farmacoterapia COVID-19. Estos hallazgos resaltan la importancia de fortalecer y apoyar los centros de información de medicamentos, especialmente en situaciones de emergencia sanitaria, para asegurar que tanto los profesionales de la salud como el público general tengan acceso a información confiable y actualizada sobre tratamientos y medicamentos.

Agradecimientos

Por sus colaboraciones como profesionales especializadas del CIME, a María Eugenia Bertotto en 2019 y 2020; y a Marina Suárez, en 2022.

Al Consejo Asesor del CIME y a las autoridades de la FCQ-UNC por su apoyo en la gestión y las decisiones tomadas durante la pandemia por COVID-19.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Centros de información de medicamentos: una estrategia de apoyo al uso racional de medicamentos. Washington, DC (EE. UU.): OPS; 1995.
2. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra (Suiza): OMS; 2002. Disponible en <https://iris.who.int/handle/10665/67532>
3. Centro de Información de Medicamentos (CIME) [Internet]. Córdoba (Arg.): Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba [acceso 2024 julio 31]. Disponible en <http://cime.fcq.unc.edu.ar/>
4. Organización Panamericana de la Salud. Entender la infodemia y la desinformación en la lucha contra la COVID-19. OPS; abril 2020 [actualizado enero 2021; acceso 2024 febrero 19]. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52053>
5. The COVID-19 infodemic [Editorial]. Lancet Infect Dis. (2020 Aug) 20 (8):875. Epub 2020 July 17. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30565-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30565-X)
6. Infodemia: la epidemia informativa de la pandemia [Internet]. Buenos Aires (Arg.): Secretaría de Medios y Contenidos Públicos de la Nación; abril 2020 [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/infodemia-la-epidemia-informativa-de-la-pandemia>
7. McPhee D.J. Preprints and COVID-19. 2023 marzo 24 [acceso 2024 febrero 19]. En: MDPI Blog, Open Science [Internet]. Basilea (Suiza): MDPI.com © 1996-2024. Disponible en <https://blog.mdpi.com/2023/03/24/preprints-and-covid-19/>
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2023 [Internet] [actualización 2023 enero 23; acceso 2023 octubre 30]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
9. Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Especial COVID-19 de la Red CIMLAC. Red CIMLAC Informa. Julio 2020; Año VII (9):1-31 [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en: <https://www.redcimlac.net/publicaciones/boletines>
10. RACIM en pandemia COVID-19 [Internet]. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en <http://cime.fcq.unc.edu.ar/racim-en-pandemia-covid-19/>
11. Zuluaga-Arias H.P., Alkhakany M., Younus M.M., Sefiani H., Caro-Rojas A., Al-Zubiedi S. y cols. Impact of risk communication on patient's safety during the pandemic. Ther Adv Drug Saf. (2023) 14: 1-11. DOI: 10.1177/20420986231159752
12. Vacunación contra la COVID-19- Información para equipos de salud [Internet]. Buenos Aires (Arg.): Ministerio de Salud de la Nación [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud>
13. Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Red CIMLAC Informa. 2021 Noviembre; Año VIII;(11):1-10 [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en: <https://www.redcimlac.net/publicaciones/boletines>
14. Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Red CIMLAC Informa. 2022 Abril; Año IX;(12):1-18 [acceso 2024 febrero 19]. Disponible en: <https://www.redcimlac.net/publicaciones/boletines>

Para citación de este artículo: Miana, Gisele E.; Caffaratti, Mariana; Vega, Elena M.; Uema, Sonia A. N. (2024) "Necesidad de información sobre medicamentos durante la pandemia COVID-19", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15 p. 20-26 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Diagnóstico de aterosclerosis con inteligencia artificial: un enfoque innovador para una enfermedad compleja

Diagnosis of atherosclerosis with artificial intelligence: an innovative approach for a complex disease

Autores: FARNETI, Melanie B. ^{1 2 3}; CESCHIN, Danilo G. ^{2 3}

Filiación Institucional: ¹ Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ingeniería. ² Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC). ³ Centro de Investigación en Medicina Traslacional "Severo R. Amuchástegui". CIMETSA - CONICET. Córdoba, Argentina.

Fecha de Recepción: Agosto de 2024

Fecha de Aceptación: Octubre de 2024

Contacto: danilo.ceschin@iucbc.edu.ar

Resumen

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva y multifactorial, caracterizada por la acumulación de placas ateromatosas en las paredes arteriales, lo que puede provocar eventos cardiovasculares graves como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Su patogénesis es compleja e involucra una interacción dinámica entre dislipidemia, inflamación crónica, disfunción endotelial y estrés oxidativo, factores que contribuyen a su alta mortalidad y morbilidad global. Dado su impacto económico y sanitario significativo, la predicción temprana y precisa de la aterosclerosis es esencial para mejorar los resultados clínicos y reducir los costos de salud. En este contexto, la inteligencia artificial (IA) ha surgido como una herramienta poderosa en la predicción y diagnóstico de la aterosclerosis. La integración de datos clínicos, ómicos y de dispositivos *wearables* mediante técnicas de IA, como el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo, ofrece un enfoque innovador para la medicina personalizada y de precisión. Estos sistemas pueden identificar patrones sutiles en grandes volúmenes de datos, lo que permite una mejor evaluación del riesgo, personalización del tratamiento y optimización de recursos sanitarios. Sin embargo, persisten desafíos en la necesidad de conjuntos de datos grandes y diversos para entrenar los modelos, así como en la interpretabilidad de los resultados. A pesar de estos retos, la IA presenta un gran potencial para revolucionar el diagnóstico y tratamiento de la aterosclerosis, lo que justifica la necesidad de seguir perfeccionando estas tecnologías.

Abstract

Atherosclerosis is a chronic, progressive, and multifactorial inflammatory disease characterized by the accumulation of atheromatous plaques in the arterial walls, which can lead to severe cardiovascular events such as myocardial infarctions and strokes. Its pathogenesis is complex and involves a dynamic interaction between dyslipidemia, chronic inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress, factors that contribute to its high global mortality and morbidity. Given its significant economic and healthcare impact, the early and accurate prediction of atherosclerosis is essential for improving clinical outcomes and reducing healthcare costs. In this context, artificial intelligence (AI) has emerged as a powerful tool in the prediction and diagnosis of atherosclerosis. The integration of clinical data, omics data, and wearable devices through AI techniques such as machine learning and deep learning offers an innovative approach to personalized and precision medicine. These systems can identify subtle patterns in large volumes of data, enabling better risk assessment, treatment personalization, and optimization of healthcare resources. However, challenges persist, such as the need for large and diverse datasets to train models and the interpretability of results. Despite these challenges, AI holds great potential to revolutionize the diagnosis and treatment of atherosclerosis, underscoring the need for continued refinement of these technologies.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica no transmisible, progresiva y multifactorial, caracterizada por la acumulación de placas ateromatosas en las paredes arteriales. Esto puede desencadenar eventos cardiovasculares graves como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica (1,2). La condición implica la acumulación de lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso en las arterias, contribuyendo significativamente a la mortalidad y morbilidad global (2,3). Su patogénesis es compleja, involucrando dislipidemia, inflamación crónica, disfunción endotelial y estrés oxidativo (2, 4, 5). Estos factores interactúan dinámicamente, impulsando la progresión de la enfermedad y sus complicaciones asociadas. Como factor primario en las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis representa una preocupación de salud global significativa, contribuyendo sustancialmente a las tasas de mortalidad mundial (3). Además, su impacto económico es profundo imponiendo una carga considerable sobre los sistemas de salud con costos anuales que ascienden a cientos de miles de millones de dólares. Por lo tanto, la predicción temprana y precisa de la aterosclerosis es esencial para mejorar los resultados clínicos y reducir los gastos en salud (3,6).

En este sentido, hay varias razones clave entre las cuales podemos destacar:

- **Prevención primaria:** la identificación temprana de individuos en alto riesgo permite la implementación de intervenciones preventivas antes de que se desarrollen complicaciones clínicas.
- **Estratificación del riesgo:** facilita la toma de decisiones informadas por parte de los médicos, permitiendo ajustar la intensidad del tratamiento y el seguimiento de acuerdo con el riesgo individual del paciente.

- **Personalización del tratamiento:** Permite el desarrollo de planes de tratamiento individualizados basados en el perfil de riesgo específico del paciente.
- **Optimización de recursos:** mejora la eficiencia en la asignación de recursos sanitarios, al identificar a los pacientes que más se beneficiarían de intervenciones intensivas.

En este contexto, la inteligencia artificial (IA) se ha convertido en un recurso significativo en el sector de la salud, especialmente en el ámbito de la predicción de enfermedades complejas como la aterosclerosis, ofreciendo el potencial de mejorar la precisión y la eficiencia (7). La utilización de técnicas de IA (*Figura 1-D*), que incluyen el aprendizaje automático (ML, por *Machine Learning*) y el aprendizaje profundo (DL, por *Deep Learning*), ha demostrado un gran potencial en el análisis de grandes volúmenes de datos biomédicos complejos y en la identificación de patrones sutiles que frecuentemente pasan desapercibidos por los métodos tradicionales (8). En este sentido, la información obtenida de diferentes fuentes, y su análisis utilizando técnicas de IA cumple un papel crucial en este enfoque. Los datos clínicos (*Figura 1-A*), que incluyen antecedentes médicos, imágenes médicas, factores de riesgo como hipertensión y diabetes y hábitos de vida, proporcionan un contexto esencial para la evaluación del riesgo de aterosclerosis (9).

Simultáneamente, los datos ómicos (*Figura 1-B*), ofrecen una comprensión profunda de los procesos biológicos subyacentes en la aterosclerosis. Estas técnicas permiten la identificación de biomarcadores específicos y el análisis de vías moleculares clave en la progresión de la enfermedad (10). Conjuntamente, los dispositivos *wearables* (*Figura 1-C*), como monitores de actividad física y sensores de salud, están emergiendo como herramientas valiosas de monitorización continua de los pacientes en riesgo (11). Estos dispositivos recopilan datos en **tiempo real** sobre variables fisiológicas como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de glucosa, proporcionando una visión dinámica y detalla del estado de salud del paciente.



La integración de esta diversidad de datos en sistemas de IA puede mejorar significativamente la capacidad para detectar cambios sutiles en la salud del paciente, lo que permite ajustar los tratamientos de manera más precisa y oportuna, mejorando así los resultados clínicos a largo plazo y consolidando de esta manera lo que conocemos como medicina personalizada y medicina de precisión (*Figura 1-E*). Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas de IA, persisten varios desafíos. Entre ellos, la necesidad de grandes y diversos conjuntos de datos para entrenar los modelos de manera efectiva, y la interpretabilidad de los modelos de IA, ya que los algoritmos más complejos pueden no proporcionar una visión clara de los factores subyacentes que impulsan las predicciones (6, 8). Estos desafíos subrayan la importancia de continuar investigando y perfeccionando estas tecnologías para superar las limitaciones actuales y maximizar su potencial en el diagnóstico y tratamiento de la aterosclerosis. Este artículo ofrece una visión general introductoria sobre diversas técnicas agrupadas como "Inteligencia Artificial", mencionando ejemplos de su aplicación en el diagnóstico de la aterosclerosis.

Figura 1

Diagnóstico Personalizado de la Aterosclerosis Mediante Integración de Datos con IA

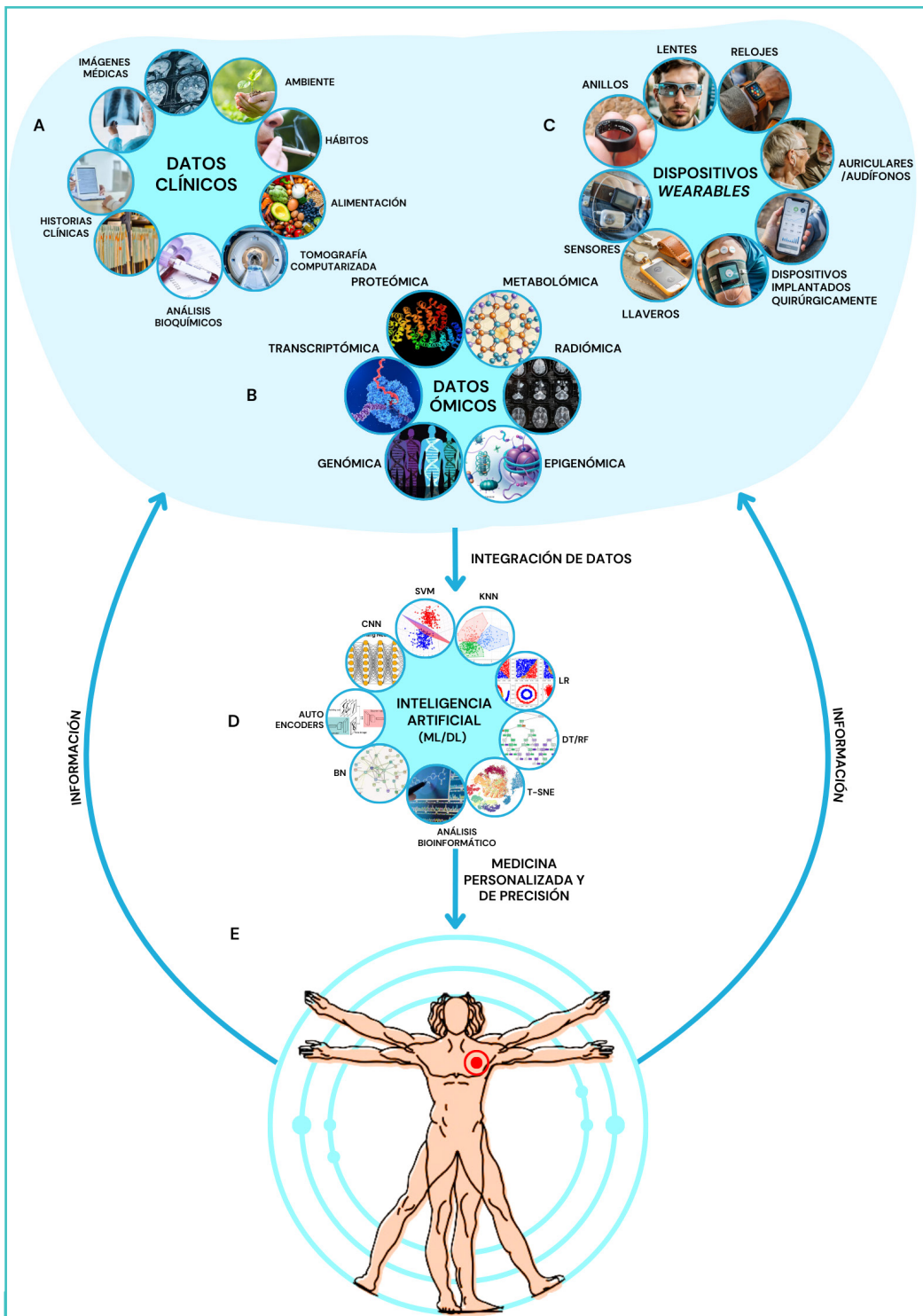


Figura 1

Imagen representativa de un enfoque innovador en el diagnóstico de la aterosclerosis. Una gran cantidad de datos diversos como datos clínicos (A), datos ómicos (B) y datos de dispositivos wearables (C) son integrados y analizados por diferentes técnicas de Inteligencia Artificial (D) para una medicina personalizada y de precisión de los pacientes (E).

Inteligencia Artificial en el diagnóstico de aterosclerosis

La inteligencia artificial ha emergido como una herramienta revolucionaria en la salud cardiovascular, ofreciendo avances significativos en la precisión y eficiencia del diagnóstico y predicción de la aterosclerosis. Las técnicas de IA son cruciales para predecir esta enfermedad multifactorial y de progresión silenciosa, que a menudo se detecta en etapas avanzadas, cuando el daño arterial ya es significativo. La IA facilita la integración de datos de diversas fuentes, como imágenes médicas, perfiles genéticos, biomarcadores inflamatorios y datos clínicos, permitiendo la construcción de modelos predictivos robustos. Estos modelos pueden predecir no solo la presencia de aterosclerosis, sino también su progresión, ayudando a los clínicos a tomar decisiones más informadas sobre la intervención temprana y el manejo personalizado de la enfermedad.

Aprendizaje Automático en la predicción y diagnóstico de la aterosclerosis

Las técnicas de aprendizaje automático (ML), como las máquinas de soporte vectorial (SVM), los árboles de decisión (DT), los bosques aleatorios (RF), la regresión logística (LR) y las redes bayesianas (BN), han sido fundamentales en el avance de la predicción e identificación de factores de riesgo en la aterosclerosis (12-14).

- **Máquinas de Soporte Vectorial (SVM, por Support Vector Machine):** Las SVM son algoritmos de clasificación que, en combinación con marcadores inflamatorios, han sido ampliamente utilizados para categorizar pacientes en diferentes niveles de riesgo de aterosclerosis (15,16). Estos algoritmos funcionan proyectando los datos en un espacio de alta dimensión y encontrando el hiperplano que mejor separa las categorías de riesgo. Estudios recientes han demostrado que al combinar factores de riesgo tradicionales tales como perfiles lipídicos, marcadores de inflamación y características clínicas, las SVM lograron una alta precisión en la predicción de la presencia de placas ateroscleróticas (12, 16, 17).

- **Árboles de Decisión (DT, por Decision Trees) y Bosques Aleatorios (RF, por Random Forest):** Los árboles de decisión son algoritmos que dividen los datos en subconjuntos cada vez más pequeños, basándose en las características más influyentes. Los bosques aleatorios, una extensión de los árboles de decisión, combinan múltiples árboles para mejorar la precisión y reducir el riesgo de sobreajuste (12). En el contexto de la aterosclerosis, estos métodos han sido especialmente efectivos en la identificación de predictores de la enfermedad, no solo confirmando factores de riesgo conocidos, sino que también revelando nuevos predictores, como marcadores de inflamación sistémica previamente no relacionados con la aterosclerosis (18,19). Estos modelos ofrecen la ventaja adicional de proporcionar una jerarquía de importancia de las variables, lo que puede guiar futuras investigaciones y estrategias de intervención (12).

- **Regresión Logística y Redes Bayesianas:** La regresión logística es un modelo estadístico tradicional que, complementado con datos ómicos, ha demostrado capacidades predictivas superiores para eventos cardiovasculares en comparación con métodos tradicionales como el puntaje de Framingham (20). Las redes bayesianas han sido eficaces en modelar las complejas relaciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en la aterosclerosis (21).

Además, se han propuesto modelos híbridos que combinan bosques aleatorios con otros algoritmos, como las máquinas de soporte vectorial, para mejorar los procesos de toma de decisiones médicas, especialmente en la predicción de enfermedades cardíacas (22). Estos enfoques híbridos aprovechan las fortalezas de diferentes algoritmos para crear modelos predictivos más robustos para el diagnóstico médico.

Aprendizaje Profundo y Análisis de Imágenes Médicas

El aprendizaje profundo (DL) representa una evolución significativa en el ámbito de la IA. A diferencia de los algoritmos de ML convencionales, que requieren una intervención humana significativa para la selección de características, las redes neuronales profundas (DNN, por *Deep Neural Network*) son capaces de aprender directamente de los datos sin necesidad de preprocesamiento extensivo (23).

- **Redes Neuronales Convolucionales (CNN, por Convolutional Neural Networks):**

Estas redes son especialmente efectivas en el análisis de imágenes médicas. En el diagnóstico de la aterosclerosis, las CNN han sido utilizadas para analizar imágenes de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (MRI), permitiendo la detección automática de placas ateroscleróticas y la cuantificación de su tamaño y composición (24). La capacidad de las CNN para identificar patrones visuales complejos en las imágenes médicas las convierte en una herramienta poderosa para la predicción precoz de la aterosclerosis, donde la detección temprana de cambios arteriales es clave para prevenir eventos cardiovasculares (25). Las CNN también se han aplicado con éxito en la segmentación automática de placas ateroscleróticas, permitiendo una cuantificación más precisa del volumen y composición de las placas (26).

- **Redes Neuronales Recurrentes (RNN, por Recurrent Neural Networks):** Las RNN son adecuadas para el análisis de datos secuenciales, lo que las hace adecuadas para tareas que implican registros médicos longitudinales (27). En estudios recientes, las RNN han demostrado su eficacia en la predicción de la progresión de la aterosclerosis, al analizar secuencias de datos clínicos a lo largo del tiempo (28). Las arquitecturas de memoria a largo plazo (LSTM, por *Long Short-Term Memory*), un tipo de RNN, han demostrado ser particularmente efectivas en la predicción de eventos cardiovasculares futuros basándose en patrones temporales de factores de riesgo y biomarcadores (29, 30). Esto es particularmente útil para monitorear el desarrollo de la enfermedad y ajustar los tratamientos en función de los cambios en los perfiles de riesgo del paciente (31).

- **Autoencoders y Redes Generativas Antagónicas (GAN, por Generative Adversarial Networks):**

Estas arquitecturas de aprendizaje profundo son valiosas para mejorar la calidad de las imágenes médicas y generar datos sintéticos, abordando las limitaciones de conjuntos de datos pequeños o desequilibrados. Los *autoencoders*, que son redes neuronales diseñadas para reconstruir datos de entrada, se han utilizado para detectar la aterosclerosis en sus etapas iniciales a partir de MRI (32). Las GANs, por su parte, generan imágenes sintéticas realistas que complementan datos limitados, permitiendo el entrenamiento de modelos diagnósticos y la simulación de la progresión de la aterosclerosis en diversos escenarios clínicos (33). La combinación de autoencoders y GANs ha mostrado un gran potencial para mejorar la precisión y eficiencia del diagnóstico de la aterosclerosis. Al entrenar autoencoders basados en el proceso de entrenamiento de las GANs, los investigadores han logrado mejorar el rendimiento de los modelos utilizados (34,35)

Utilización de datos Multi-ómicos en la Predicción y Diagnóstico de la Aterosclerosis

La aplicación de IA en el análisis e integración de datos multi-ómicos es fundamental en la investigación biomédica y está transformando el enfoque hacia el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas como la aterosclerosis. Los datos multi-ómicos incluyen información obtenida de la genómica, proteómica, metabolómica, transcriptómica, y otras disciplinas relacionadas con el estudio de moléculas biológicas a gran escala (10, 36, 37). Estos conjuntos de datos ofrecen una visión holística y detallada de los procesos biológicos y, cuando se integran de manera efectiva, permiten una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a las enfermedades. Además, podemos agregar a la radiómica que, aunque no analiza directamente moléculas como

las "ómicas" tradicionales, extrae un conjunto amplio de características a partir de imágenes médicas.

- **Genómica:** en el campo de la genómica, la IA se utiliza para analizar grandes volúmenes de datos genéticos, como los polimorfismos de nucleótido único (SNPs), que son variaciones en la secuencia de ADN de un solo nucleótido. Estos datos pueden ser complejos y difíciles de interpretar mediante métodos tradicionales debido a la gran cantidad de información y la interrelación de múltiples factores genéticos. Los modelos de IA, particularmente aquellos basados en ML, pueden identificar patrones en estos datos y asociarlos con el riesgo de desarrollar aterosclerosis (38, 39). Esto permite una estratificación del riesgo más precisa, basada en el perfil genético individual, lo que es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento personalizadas (40).
- **Proteómica:** la proteómica estudia el conjunto completo de proteínas expresadas en un organismo, célula o tejido que pueden constituirse como biomarcadores para la detección temprana y el seguimiento de la progresión de la enfermedad aterosclerótica (41, 42). En estos casos, los modelos de IA pueden analizar grandes cantidades de datos proteómicos, identificando patrones complejos que pueden predecir el desarrollo de aterosclerosis o su progresión (43, 44).
- **Metabolómica:** la metabolómica, que se centra en el estudio de los metabolitos pequeños dentro de células, tejidos o biofluidos, ofrece nuevas herramientas para el diagnóstico de la aterosclerosis (45). La integración de la metabolómica y la IA ha demostrado ser fundamental en el estudio de la aterosclerosis, facilitando la identificación de biomarcadores que podrían predecir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (46). Estos perfiles metabólicos proporcionan una visión del estado fisiológico del paciente y pueden revelar alteraciones metabólicas que preceden a la manifestación clínica de la enfermedad (47).
- **Transcriptómica:** la transcriptómica, que estudia el conjunto completo de ARN transcritos en una célula o tejido, ofrece información sobre la expresión génica y los mecanismos moleculares subyacentes a la aterosclerosis (48). Los modelos de IA pueden identificar patrones de expresión génica asociados con el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, lo que puede ayudar a descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar intervenciones más efectivas (36, 49).
- **Radiómica:** la radiómica se centra en la extracción de numerosas características cuantitativas a partir de imágenes médicas, como TC y MRI. Estas características, conocidas como "features radiómicas", capturan detalles sobre la heterogeneidad, textura, forma y distribución espacial de los tejidos y lesiones, ofreciendo información más allá de la simple interpretación visual (50). Modelos de ML y DL basados en datos radiómicos de MRI y resonancia magnética de alta resolución (HRMRI) han demostrado una gran eficacia en la diferenciación entre placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas (51, 52). De esta manera, los modelos de IA permiten analizar datos radiómicos para identificar patrones complejos que facilitan el diagnóstico temprano de la aterosclerosis, mejorando la estratificación del riesgo y optimizando las decisiones clínicas en el manejo de la enfermedad (53).

Ventajas de la Integración Multi-ómica con IA

La discusión sobre la integración de datos multi-ómicos con la ayuda de la IA subraya las complejidades de los datos biológicos y el potencial innovador de este enfoque, particularmente en la comprensión y el tratamiento de enfermedades complejas. Una de las ventajas más notables de la IA radica en su capacidad para gestionar la alta dimensionalidad y complejidad de los datos biológicos. Al integrar diversos tipos de datos ómicos, la IA facilita el desarrollo de modelos predictivos más precisos. En el contexto de la aterosclerosis, el papel de la IA es especialmente crucial. Permite captar de manera efectiva las interacciones integrales entre estos factores, lo que resulta

en una comprensión más profunda de los mecanismos de la enfermedad. El desarrollo de métodos integradores de datos multi-ómicos ejemplifica esta capacidad transformadora en aplicaciones innovadoras de atención médica mejorando la evaluación del riesgo y conduciendo a una mayor precisión diagnóstica. La incorporación de algoritmos automatizados también acelera la identificación de biomarcadores relevantes, abriendo así caminos hacia la medicina personalizada adaptada a los perfiles individuales de los pacientes (10). La personalización en el tratamiento surge como una tendencia crítica, alineando los enfoques terapéuticos más de cerca con las bases biológicas específicas reveladas a través de análisis integrados. Con la llegada de la medicina de precisión y de la medicina personalizada, las técnicas de IA han comenzado a emplearse en entornos clínicos para derivar conocimientos a partir de datos multimodales como los registros electrónicos de salud (EHR, por sus siglas en inglés), imágenes médicas, datos bioquímicos y/o datos generados en tiempo real a partir de dispositivos personales tales como relojes o pulseras (54, 55).

Utilización de datos Multimodales en la Predicción y Diagnóstico de la Aterosclerosis

La integración de datos multimodales representa una de las fronteras más prometedoras en la aplicación de la IA para la predicción y diagnóstico de la aterosclerosis. La capacidad de combinar y analizar múltiples fuentes de datos diferentes permite una comprensión más completa y precisa de la enfermedad, abordando su complejidad desde varios ángulos.

- **Datos de Imágenes Médicas:** Las imágenes obtenidas mediante TC, MRI y ultrasonido proporcionan una visión detallada de la anatomía vascular y la presencia de placas ateroscleróticas (24). Al integrar estas modalidades de imágenes con otros tipos de datos, como la información clínica y de laboratorio, los modelos de IA pueden correlacionar características anatómicas con biomarcadores biológicos y clínicos, mejorando así la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo (54, 56).
- **Datos Clínicos:** Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, diabetes, el colesterol elevado, y el historial médico del paciente, son fundamentales en la evaluación del riesgo cardiovascular. Los modelos de IA son capaces de integrar estos datos clínicos con imágenes médicas y otra información relevante para crear perfiles de riesgo más precisos y personalizados. Esta integración permite una comprensión más matizada de la salud cardiovascular del paciente, lo que permite a los médicos tomar decisiones informadas y adaptadas a cada paciente (57, 58). La capacidad de la IA para analizar grandes conjuntos de datos e identificar patrones que pueden no ser inmediatamente aparentes para los clínicos humanos es un avance significativo en el campo de la medicina cardiovascular (9).
- **Datos de Laboratorio:** Los datos de laboratorio, incluidos los perfiles lipídicos y los marcadores inflamatorios, proporcionan información esencial sobre el estado metabólico del paciente y la inflamación sistémica. La combinación de los resultados de laboratorio con imágenes médicas y datos clínicos permite que los modelos de IA detecten correlaciones que de otro modo podrían permanecer ocultas. Por ejemplo ciertos marcadores inflamatorios pueden ser predictivos de la progresión de la enfermedad aterosclerótica y, cuando se combinan con datos de imágenes, pueden ayudar a identificar a los pacientes en riesgo antes de que se manifiesten los síntomas clínicos (59-61).
- **Datos de Dispositivos “Wearables”:** Los datos de dispositivos portátiles, como los recopilados por relojes inteligentes y monitores de actividad, añaden otra capa de información que puede influir en las evaluaciones de riesgo cardiovascular. Estos dispositivos proporcionan datos continuos sobre la actividad física, los patrones de sueño y otros indicadores de estilo de vida, ofreciendo conocimientos en tiempo real sobre el comportamiento del paciente. La integración de estos datos

con la información clínica, de laboratorio y de imágenes permite que los modelos de IA ajusten las predicciones de riesgo en función de las variaciones diarias en los niveles de actividad del paciente (11, 55, 62). Este enfoque dinámico de la evaluación del riesgo es particularmente relevante en la gestión de la aterosclerosis, donde los factores de estilo de vida desempeñan un papel crítico en la progresión de la enfermedad.

Beneficios y Desafíos de la Integración Multimodal y Multiómica

La integración de datos multimodales y multi-ómicos en el contexto del diagnóstico y la predicción de la aterosclerosis representa un paradigma emergente en la medicina cardiovascular de precisión. Este enfoque holístico, que fusiona información de diversas fuentes como imágenes médicas, datos clínicos y perfiles ómicos, está transformando nuestra comprensión de la patogénesis y progresión de la aterosclerosis, al tiempo que mejora significativamente la precisión de los modelos predictivos. Los avances recientes en técnicas de DL han mostrado un gran potencial en esta área, particularmente en el análisis de datos de imágenes médicas de alta resolución, que pueden aprovecharse para detectar biomarcadores estructurales subyacentes asociados con la aterosclerosis (63).

La sinergia resultante de la combinación de estas diversas modalidades de datos permite una caracterización multidimensional de la enfermedad, que abarca desde alteraciones moleculares hasta manifestaciones fenotípicas observables. Esta visión integral no solo potencia la capacidad predictiva de los modelos de IA, sino que también facilita la identificación de nuevos biomarcadores y vías moleculares involucradas en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Por ejemplo, estudios que integran datos de imágenes coronarias con perfiles proteómicos y transcriptómicos han demostrado mejoras sustanciales en la predicción de eventos cardiovasculares adversos, superando significativamente los enfoques basados únicamente en factores de riesgo tradicionales (64-66). Sin embargo, la implementación de este enfoque integrador conlleva desafíos considerables.

La heterogeneidad inherente a los diferentes tipos de datos requiere el desarrollo de arquitecturas de DL sofisticadas, capaces de manejar y armonizar información de naturaleza y escalas diversas. Las redes neuronales multicapa y las técnicas avanzadas de fusión de datos, como las redes tensoriales, se han posicionado como herramientas fundamentales para abordar esta complejidad (67-69). No obstante, el creciente nivel de sofisticación de estos modelos plantea interrogantes sobre su interpretabilidad, un aspecto crucial para su adopción clínica y la confianza de los profesionales de la salud. La necesidad de transparencia en los modelos impulsados por IA es primordial, ya que impacta directamente en su aceptación en entornos clínicos (70).

La variabilidad en la calidad y disponibilidad de datos entre diferentes modalidades y ómicas representa otro obstáculo significativo. Mientras que ciertos tipos de datos, como los genómicos, mantienen una relativa estabilidad, otros, como los perfiles proteómicos y metabolómicos, pueden fluctuar considerablemente dependiendo de las condiciones fisiológicas y temporales. Esta heterogeneidad exige el desarrollo de técnicas robustas de normalización y preprocesamiento para asegurar la consistencia y comparabilidad de los datos integrados (71). Además, la integración de datos longitudinales es esencial para capturar la naturaleza dinámica de la progresión de la aterosclerosis a lo largo del tiempo, que puede verse influenciada por diversos factores, incluyendo cambios en el estilo de vida e intervenciones terapéuticas (72).

El manejo de datos faltantes es otro desafío importante en el contexto clínico, donde la disponibilidad completa de todos los tipos de datos para cada paciente es más la excepción que la norma. Por ejemplo, O'Neill y Temple enfatizan la importancia de tratar los datos faltantes en ensayos clínicos, señalando que la falta de atención a este problema puede comprometer la integridad de los estudios y la interpretación de los resultados (73). Además, las bases de datos de registros de salud

electrónicos a menudo contienen proporciones significativas de datos incompletos, lo que puede afectar el rendimiento predictivo de los modelos construidos a partir de estos datos (74). La construcción de modelos que operen eficazmente con información parcial es un área activa de investigación en bioinformática y ciencia de datos aplicada a la salud cardiovascular. En este contexto, las ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) se han propuesto como una técnica útil para abordar el problema de los datos faltantes. Estas técnicas permiten el análisis de datos longitudinales con valores faltantes, manteniendo el poder estadístico del análisis (75).

La validación y generalización de modelos integrados en la investigación cardiovascular son aspectos críticos que requieren atención cuidadosa. La necesidad de cohortes de pacientes exhaustivamente caracterizadas, que incluyan múltiples tipos de datos, plantea desafíos logísticos y económicos significativos. Por ejemplo, el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA) ha sido fundamental en proporcionar un conjunto de datos rico y diverso que permite explorar la interacción entre varios factores de riesgo y los resultados cardiovasculares. Este estudio ha reclutado a 6814 participantes de diversas etnias, lo que proporciona una base sólida para la generalización de hallazgos a diferentes poblaciones (76). Uno de los principales retos en la validación de modelos integrados es la variabilidad en la disponibilidad y calidad de los datos en diferentes instituciones y regiones geográficas. Esta variabilidad puede complicar la generalización de los modelos a diversas poblaciones y entornos clínicos (77). Las consideraciones éticas y de privacidad asociadas con la integración de datos tan diversos y sensibles deben tenerse en cuenta y no pueden subestimarse. Proteger la información genómica y otros datos de salud personales mientras se facilita su uso para la investigación y el desarrollo de modelos predictivos requiere el establecimiento de marcos éticos y legales robustos que salvaguarden los derechos y la privacidad de los pacientes. En este contexto, Rogith et al. destacan la elevada ansiedad de los pacientes respecto a la posible vinculación de sus datos genómicos con información identificable, lo que subraya la necesidad de reforzar las medidas de privacidad y seguridad en la investigación genómica debido a la naturaleza única y potencialmente identificable de estos datos (78). En esta línea, Oliver et al. exploran el equilibrio entre privacidad y utilidad en el intercambio de datos genómicos, indicando que los participantes suelen sopesar los riesgos frente a los beneficios científicos, optando a menudo por compartir sus datos, lo que refleja la complejidad ética inherente a la investigación genómica (79). Por su parte, Calia et al. abogan por un sistema de revisión ética procedimental, especialmente en el contexto de colaboraciones internacionales, para asegurar que los derechos y la privacidad de los participantes sean una prioridad, aspecto crucial en la integración de datos diversos, incluida la información genómica (80). Además, Möllmann et al. subrayan las implicaciones éticas del uso de la inteligencia artificial en la salud digital, destacando la necesidad de un examen exhaustivo de la privacidad y seguridad de los datos (81). A pesar de los desafíos inherentes a la combinación de diferentes tipos de datos, el futuro de esta integración parece prometedor respaldado por avances en técnicas de análisis y enfoques innovadores. Uno de los desarrollos más significativos en este campo es la aparición de técnicas de integración más avanzadas, como los transformadores multimodales y las redes de grafos. Estas herramientas están diseñadas para manejar datos heterogéneos de manera más eficiente, lo que es crucial en el contexto de la aterosclerosis, donde se pueden combinar datos de imágenes coronarias, perfiles proteómicos y transcriptómicos (82). Simultáneamente, los enfoques de estudios multicéntricos están emergiendo como una solución potencial a las preocupaciones de privacidad en el manejo de datos sensibles. Este enfoque permite a las instituciones colaborar en el entrenamiento de modelos de aprendizaje automático sin necesidad de centralizar datos, lo que es especialmente importante en el contexto de la salud, donde la privacidad de los datos es una preocupación crítica (83).

La integración de datos longitudinales en los modelos que evalúan la progresión de la aterosclerosis es, sin duda, una vía prometedora para mejorar nuestra comprensión de las dinámicas de las enfermedades cardiovasculares. Estudios longitudinales como el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) han proporcionado conocimientos sobre cómo evolucionan los factores de riesgo cardiovascular a lo largo del tiempo y su relación con la progresión de la enfermedad (84). El estudio ARIC ha subrayado la importancia de monitorear los cambios en factores de riesgo como la presión arterial, los niveles de colesterol y los factores de estilo de vida a lo largo del tiempo. Al analizar estos datos longitudinales, se han podido establecer conexiones más claras entre la progresión de la aterosclerosis y los efectos acumulativos de los factores de riesgo (85).

Conclusión y Perspectivas Futuras

La integración de datos multimodales y multi-ómicos en el estudio de la aterosclerosis marca un hito significativo en el avance hacia una medicina cardiovascular verdaderamente personalizada y de precisión. A medida que se abordan los desafíos técnicos, éticos y logísticos asociados, este enfoque integrador promete revolucionar nuestra comprensión de la aterosclerosis, mejorando sustancialmente nuestra capacidad para prevenir, diagnosticar y tratar esta enfermedad compleja y multifactorial. Sin embargo, es importante reconocer que la implementación práctica de estas herramientas también presenta desafíos. La incorporación de algoritmos automatizados plantea preocupaciones éticas y morales, como garantizar la privacidad y seguridad de los pacientes y evitar cualquier forma de discriminación. Por lo tanto, es fundamental desarrollar estrategias para abordar estos desafíos y garantizar que las herramientas de IA se implementen de manera responsable y segura en la práctica clínica. El desarrollo de métodos integradores de datos multi-ómicos ejemplifica esta capacidad transformadora en aplicaciones innovadoras de atención médica.

El éxito en este campo requerirá una colaboración interdisciplinaria sin precedentes, uniendo experticia en cardiología, bioinformática, ciencia de datos y ética, para asegurar que los avances tecnológicos se traduzcan efectivamente en mejores resultados para los pacientes y en un impacto positivo en la salud cardiovascular de la comunidad.

Agradecimientos

Los modelos de lenguaje de inteligencia artificial Claude 3.5 Sonnet y chatGPT 3.5 fueron utilizados para mejorar la claridad y la gramática del manuscrito final. Recraft Inc fue utilizado para la generación de imágenes.

Referencias Bibliográficas

1. Albertini RA, Ferrer DG, Romagnoli PA, Tinti ME, Amigone JL, Capra R, et al. Association between cardiovascular disease risk scores and subclinical atherosclerosis prevalence in non-elderly adult patients from Argentina. *Int J Cardiovasc Imaging*. 10 de octubre de 2017;33(10):1521-9.
2. Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, Örd T, Elbersen D, Boltjes A, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res*. 6 de noviembre de 2020;127(11):1437-55.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139-596 p.
4. Actis Dato V, Paz MC, Rey FE, Sánchez MC, Llorente-Cortés V, Chiabrando GA, et al. Transcriptional analysis reveals that the intracellular lipid accumulation impairs gene expression profiles involved in insulin response-associated cardiac functionality. *Sci Rep*. 30 de mayo de 2023;13(1):8761.

5. Duan X, Hu H, Wang L, Chen L. Aldehyde dehydrogenase 1 family: A potential molecule target for diseases. *Cell Biol Int.* julio de 2024;48(7):909-22.
6. Vuong TNAM, Bartolf-Kopp M, Andelovic K, Jungst T, Farbehi N, Wise SG, et al. Integrating Computational and Biological Hemodynamic Approaches to Improve Modeling of Atherosclerotic Arteries. *Adv Sci.* julio de 2024;11(26):2307627.
7. Zhang J, Han R, Shao G, Lv B, Sun K. Artificial Intelligence in Cardiovascular Atherosclerosis Imaging. *J Pers Med.* 8 de marzo de 2022;12(3):420.
8. Paraskevas KI, Saba L, Suri JS. Applications of Artificial Intelligence in Vascular Diseases. *Angiology.* agosto de 2022;73(7):597-8.
9. Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, Gordon AC, Komorowski M, Harvey H, et al. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. *BMJ.* 25 de marzo de 2020;368:m689.
10. Wu X, Zhang H. Omics Approaches Unveiling the Biology of Human Atherosclerotic Plaques. *Am J Pathol.* 1 de abril de 2024;194(4):482-98.
11. Bhaltadak V, Ghewade B, Yelne S, Bhaltadak V, Ghewade B, Yelne S. A Comprehensive Review on Advancements in Wearable Technologies: Revolutionizing Cardiovascular Medicine. *Cureus [Internet].* 29 de mayo de 2024 [citado 21 de agosto de 2024];16. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/244512-a-comprehensive-review-on-advancements-in-wearable-technologies-revolutionizing-cardiovascular-medicine#!/>
12. Rian Oktafiani, Arief Hermawan, Donny Avianto. Max Depth Impact on Heart Disease Classification: Decision Tree and Random Forest. *J RESTI Rekayasa Sist Dan Teknol Inf.* 21 de febrero de 2024;8(1):160-8.
13. Subarkah P, Damayanti WR, Permana RA. Comparison of Correlated Algorithm Accuracy Naive Bayes Classifier and Naive Bayes Classifier for Classification of heart failure. *Ilk J Ilm.* 31 de agosto de 2022;14(2):120-5.
14. Chen Q, Ma N. Heart Disease Prediction Method Based On ANN. *Highlights Sci Eng Technol.* 13 de marzo de 2024;85:411-7.
15. Alskaf E, Dutta U, Scannell CM, Chiribiri A. Deep learning applications in coronary anatomy imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Med Artif Intell.* diciembre de 2022;5:11-11.
16. Princy RJP, Parthasarathy S, Hency Jose PS, Raj Lakshminarayanan A, Jeganathan S. Prediction of Cardiac Disease using Supervised Machine Learning Algorithms. En: 2020 4th International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICICCS) [Internet]. Madurai, India: IEEE; 2020 [citado 19 de agosto de 2024]. p. 570-5. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9121169/>
17. Cartaya AE, Maiocchi S, Buglak NE, Torzone S, Messinger G, Bahnson ESM. Application of Machine Learning and Virtual Reality for Volumetric Analysis of Arterial Lesions [Internet]. 2022 [citado 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.12.23.521811>
18. Ishwaran H, Lu M. Random Survival Forests. En: Kenett RS, Longford NT, Piegorsch WW, Ruggeri F, editores. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet].* 1.a ed. Wiley; 2019 [citado 19 de agosto de 2024]. p. 1-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118445112.stat08188>
19. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res.* 13 de octubre de 2017;121(9):1092-101.
20. Ciu T, Oetama RS. Logistic Regression Prediction Model for Cardiovascular Disease. *IJNMT Int J New Media Technol.* 2 de julio de 2020;7(1):33-8.
21. Esmaeili P, Roshanravan N, Ghaffari S, Mesri Alamdari N, Asghari-Jafarabadi M. Unraveling atherosclerotic cardiovascular disease risk factors through conditional probability analysis with Bayesian networks: insights from the AZAR cohort study. *Sci Rep.* 22 de febrero de 2024;14(1):4361.
22. Suresh T, Assegie TA, Rajkumar S, Komal Kumar N. A hybrid approach to medical decision-making: diagnosis of heart disease with machine-learning model. *Int J Electr Comput Eng IJECE.* 1 de abril de 2022;12(2):1831.
23. Zhao C, Ye J, Zhu Z, Huang Y. FLRNN-FGA: Fractional-Order Lipschitz Recurrent Neural Network with Frequency-Domain Gated Attention Mechanism for Time Series Forecasting. *Fractal Fract.* 22 de julio de 2024;8(7):433.
24. Masuda T, Nakaura T, Funama Y, Oda S, Okimoto T, Sato T, et al. Deep learning with convolutional neural network for estimation of the characterisation of coronary plaques: Validation using IB-IVUS. *Radiography.* febrero de 2022;28(1):61-7.
25. Kumari V, Kumar N, Kumar KS, Kumar A, Skandha SS, Saxena S, et al. Deep Learning Paradigm and Its Bias for Coronary Artery Wall Segmentation in Intravascular Ultrasound Scans: A Closer Look. *J Cardiovasc Dev Dis.* 4 de diciembre de 2023;10(12):485.
26. Li YC, Shen TY, Chen CC, Chang WT, Lee PY, Huang CCJ. Automatic Detection of Atherosclerotic Plaque and Calcification From Intravascular Ultrasound Images by Using Deep Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* mayo de 2021;68(5):1762-72.
27. Haq IU, Haq I, Xu B. Artificial intelligence in personalized cardiovascular medicine and cardiovascular imaging. *Cardiovasc Diagn Ther.* junio de 2021;11(3):911-23.
28. Choi E, Schuetz A, Stewart WF, Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *J Am Med Inform Assoc.* 1 de marzo de 2017;24(2):361-70.

29. Guo A, Beheshti R, Khan YM, Langabeer JR, Foraker RE. Predicting cardiovascular health trajectories in time-series electronic health records with LSTM models. *BMC Med Inform Decis Mak.* diciembre de 2021;21(1):5.
30. Johri AM, Singh KV, Mantella LE, Saba L, Sharma A, Laird JR, et al. Deep learning artificial intelligence framework for multiclass coronary artery disease prediction using combination of conventional risk factors, carotid ultrasound, and intraplaque neovascularization. *Comput Biol Med.* noviembre de 2022;150:106018.
31. Jamthikar AD, Gupta D, Johri AM, Mantella LE, Saba L, Kolluri R, et al. Low-Cost Office-Based Cardiovascular Risk Stratification Using Machine Learning and Focused Carotid Ultrasound in an Asian-Indian Cohort. *J Med Syst.* diciembre de 2020;44(12):208.
32. Sabbah M. A Machine Learning Approach for Atherosclerosis Detection in Murine Models. *Med Res Arch [Internet].* 2023 [citado 20 de agosto de 2024];11(9). Disponible en: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/4350>
33. Ng C. Generative Adversarial Network (Generative Artificial Intelligence) in Pediatric Radiology: A Systematic Review. *Children.* 10 de agosto de 2023;10(8):1372.
34. Bhagawati M, Paul S. Generative Adversarial Network-based Deep Learning Framework for Cardiovascular Disease Risk Prediction. En: 2024 5th International Conference on Innovative Trends in Information Technology (ICITIIT) [Internet]. Kottayam, India: IEEE; 2024 [citado 20 de agosto de 2024]. p. 1-4. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10580562/>
35. Han D, Liu J, Sun Z, Cui Y, He Y, Yang Z. Deep learning analysis in coronary computed tomographic angiography imaging for the assessment of patients with coronary artery stenosis. *Comput Methods Programs Biomed.* noviembre de 2020;196:105651.
36. Sopic M, Vilne B, Gerdts E, Trindade F, Uchida S, Khatib S, et al. Multiomics tools for improved atherosclerotic cardiovascular disease management. *Trends Mol Med.* 1 de diciembre de 2023;29(12):983-95.
37. Usova Eil, Alieva AS, Yakovlev AN, Alieva MS, Prokhorikhin AA, Konradi AO, et al. Integrative Analysis of Multi-Omics and Genetic Approaches—A New Level in Atherosclerotic Cardiovascular Risk Prediction. *Biomolecules.* noviembre de 2021;11(11):1597.
38. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardisino D, Mannucci PM, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet.* marzo de 2009;41(3):334-41.
39. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NGD, Jansen H, et al. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):823-36.
40. Lusis AJ. Genetics of atherosclerosis. *Trends Genet.* 1 de junio de 2012;28(6):267-75.
41. Stakhneva EM, Striukova EV, Ragino YI. Proteomic Studies of Blood and Vascular Wall in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* enero de 2021;22(24):13267.
42. Theofilatos K, Stojkovic S, Hasman M, van der Laan SW, Baig F, Barallobre-Barreiro J, et al. Proteomic Atlas of Atherosclerosis: The Contribution of Proteoglycans to Sex Differences, Plaque Phenotypes, and Outcomes. *Circ Res.* 15 de septiembre de 2023;133(7):542-58.
43. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol.* mayo de 2021;18(5):313-30.
44. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, Nicholls SJ, Koenig W, Catapano AL, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. *Eur Heart J.* 7 de mayo de 2023;44(18):1594-607.
45. Djekic D, Nicol R, Novo M, Henein M. Metabolomics in atherosclerosis. *IJC Metab Endocr.* 1 de septiembre de 2015;8:26-30.
46. Wang Z, Zhu C, Nambi V, Morrison AC, Folsom AR, Ballantyne CM, et al. Metabolomic Pattern Predicts Incident Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* julio de 2019;39(7):1475-82.
47. Cai J, Chong CCY, Cheng CY, Lim CC, Sabanayagam C. Circulating Metabolites and Cardiovascular Disease in Asians with Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 5 de septiembre de 2023;13(1):301-9.
48. Hegenbarth JC, Lezsoche G, De Windt LJ, Stoll M. Perspectives on Bulk-Tissue RNA Sequencing and Single-Cell RNA Sequencing for Cardiac Transcriptomics. *Front Mol Med [Internet].* 22 de febrero de 2022 [citado 21 de agosto de 2024];2. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-medicine/articles/10.3389/fmmed.2022.839338/full>
49. DeGroat W, Abdelhalim H, Patel K, Mendhe D, Zeeshan S, Ahmed Z. Discovering biomarkers associated and predicting cardiovascular disease with high accuracy using a novel nexus of machine learning techniques for precision medicine. *Sci Rep.* 2 de enero de 2024;14(1):1.
50. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* abril de 2020;61(4):488-95.
51. Gui C, Cao C, Zhang X, Zhang J, Ni G, Ming D. Radiomics and artificial neural networks modelling for identification of high-risk carotid plaques. *Front Cardiovasc Med.* 6 de julio de 2023;10:1173769.
52. Zhang R, Zhang Q, Ji A, Lv P, Zhang J, Fu C, et al. Identification of high-risk carotid plaque with MRI-based radiomics and machine learning. *Eur Radiol.* 1 de mayo de 2021;31(5):3116-26.
53. Föllmer B, Williams MC, Dey D, Arbab-Zadeh A, Maurovich-Horvat P, Volleberg RHJA, et al. Roadmap on the use of artificial intelligence for imaging of vulnerable atherosclerotic plaque in coronary arteries. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2024;21(1):51-64.

54. Bing R, Driessen RS, Knaapen P, Dweck MR. The clinical utility of hybrid imaging for the identification of vulnerable plaque and vulnerable patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 1 de septiembre de 2019;13(5):242-7.
55. Del-Valle-Soto C, Briseño RA, Valdivia LJ, Nolzco-Flores JA. Unveiling wearables: exploring the global landscape of biometric applications and vital signs and behavioral impact. *BioData Min.* 11 de junio de 2024;17(1):15.
56. Prati F, Biccirè FG, Budassi S. Present and future of coronary risk assessment. *Eur Heart J Suppl.* 1 de octubre de 2021;23(Supplement_E):E123-7.
57. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction. *Circulation.* 5 de mayo de 2020;141(18):1452-62.
58. Nafakhi H, Almosawi A, Alnafakh H, Mousa W. The relationship of socioeconomic status with coronary artery calcification and pericardial fat. *Pol Heart J Kardiologia Pol.* 2017;75(4):368-75.
59. Saba L, Nardi V, Cau R, Gupta A, Kamel H, Suri JS, et al. Carotid Artery Plaque Calcifications: Lessons From Histopathology to Diagnostic Imaging. *Stroke.* enero de 2022;53(1):290-7.
60. Pisu F, Williamson BJ, Nardi V, Paraskevas KI, Puig J, Vagal A, et al. Machine Learning Detects Symptomatic Plaques in Patients With Carotid Atherosclerosis on CT Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* junio de 2024;17(6):e016274.
61. Albertini RA, Nicolas JC, Actis Dato V, Ferrer DG, Tinti ME, Capra RH, et al. Decreased low-density lipoprotein receptor-related protein 1 expression in pro-inflammatory monocytes is associated with subclinical atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:949778.
62. Khera R, Oikonomou EK, Nadkarni GN, Morley JR, Wiens J, Butte AJ, et al. Transforming Cardiovascular Care With Artificial Intelligence: From Discovery to Practice: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2 de julio de 2024;84(1):97-114.
63. Mueller S, Wintergerst MWM, Falahat P, Holz FG, Schaefer C, Schahab N, et al. Multiple instance learning detects peripheral arterial disease from high-resolution color fundus photography. *Sci Rep.* 26 de enero de 2022;12(1):1389.
64. Andreini D, Melotti E, Vavassori C, Chiesa M, Piacentini L, Conte E, et al. Whole-Blood Transcriptional Profiles Enable Early Prediction of the Presence of Coronary Atherosclerosis and High-Risk Plaque Features at Coronary CT Angiography. *Biomedicines.* 2 de junio de 2022;10(6):1309.
65. Zhou Y, Yuan J, Fan Y, An F, Chen J, Zhang Y, et al. Proteomic landscape of human coronary artery atherosclerosis. *Int J Mol Med.* julio de 2020;46(1):371-83.
66. Lee R, Fischer R, Charles PD, Adlam D, Valli A, Di Gleria K, et al. A novel workflow combining plaque imaging, plaque and plasma proteomics identifies biomarkers of human coronary atherosclerotic plaque disruption. *Clin Proteomics.* diciembre de 2017;14(1):22.
67. Parlak İE, Çelik MT, Işık G, Yıldız A. Determination of Critical Factors for the Success of Machine Learning Libraries by Considering Fuzzy Factor Interrelationships [Internet]. 2023 [citado 21 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=4642987>
68. Lundervold AS, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Z Für Med Phys.* mayo de 2019;29(2):102-27.
69. Iqbal S, N. Qureshi A, Li J, Mahmood T. On the Analyses of Medical Images Using Traditional Machine Learning Techniques and Convolutional Neural Networks. *Arch Comput Methods Eng.* 1 de junio de 2023;30(5):3173-233.
70. Kwak GH, Hui P. DeepHealth: Review and challenges of artificial intelligence in health informatics [Internet]. arXiv; 2019 [citado 21 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1909.00384>
71. Misra BB, Langefeld C, Olivier M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *J Mol Endocrinol.* enero de 2019;62(1):R21-45.
72. Marcoulides KM, Grimm KJ. Data Integration Approaches to Longitudinal Growth Modeling. *Educ Psychol Meas.* diciembre de 2017;77(6):971-89.
73. O'Neill RT, Temple R. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials: An FDA Perspective on the Importance of Dealing With It. *Clin Pharmacol Ther.* marzo de 2012;91(3):550-4.
74. Stiglic G, Kocbek P, Fijacko N, Sheikh A, Pajnikhar M. Challenges associated with missing data in electronic health records: A case study of a risk prediction model for diabetes using data from Slovenian primary care. *Health Informatics J.* septiembre de 2019;25(3):951-9.
75. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials – a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol.* diciembre de 2017;17(1):162.
76. Mensah GA. Charting the Future for Ethnicity and Health Research: Clinical and Population Science Insights From the MESA. *Glob Heart.* 1 de septiembre de 2016;11(3):365.
77. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de agosto de 2019;200(4):493-506.
78. Rogith D, Yusuf RA, Hovick SRA, Peterson SK, Burton-Chase AM, Li Y, et al. Attitudes regarding privacy of genomic information in personalized cancer therapy. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2013;31(15_suppl):9576-9576.

79. Oliver JM, Slashinski MJ, Wang T, Kelly PA, Hilsenbeck SG, McGuire AL. Balancing the Risks and Benefits of Genomic Data Sharing: Genome Research Participants' Perspectives. *Public Health Genomics*. 2012;15(2):106-14.
80. Calia C, Chakrabarti A, Sarabwe E, Chiumento A. Maximising impactful and locally relevant mental health research: ethical considerations. *Wellcome Open Res*. 26 de septiembre de 2022;7:240.
81. Möllmann NR, Mirbabaie M, Stieglitz S. Is it alright to use artificial intelligence in digital health? A systematic literature review on ethical considerations. *Health Informatics J*. octubre de 2021;27(4):146045822110523.
82. Argelaguet R, Velten B, Arnol D, Dietrich S, Zenz T, Marioni JC, et al. Multi-Omics Factor Analysis—a framework for unsupervised integration of multi-omics data sets. *Mol Syst Biol*. junio de 2018;14(6):e8124.
83. Eicher T, Kinnebrew G, Patt A, Spencer K, Ying K, Ma Q, et al. Metabolomics and Multi-Omics Integration: A Survey of Computational Methods and Resources. *Metabolites*. 15 de mayo de 2020;10(5):202.
84. Wright JD, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Couper D, Wagenknecht LE, et al. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *J Am Coll Cardiol*. 15 de junio de 2021;77(23):2939-59.
85. Wang AS, Rao Z, Cao R, Blaes AH, Coresh J, Joshu CE, et al. Development and Characterization of Proteomic Aging Clocks in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [Internet]. 2023 [citado 21 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.09.06.23295174>

Para citación de este artículo: FARNETI, Melanie B; CESCHIN, Danilo G. (2024) "Diagnóstico de aterosclerosis con inteligencia artificial: un enfoque innovador para una enfermedad compleja", en *Revista Bitácora Digital* Volumen 11. N° 15 Pp. 27-41 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Inteligencia artificial y tecnologías estratégicas: oportunidades y desafíos en la era del Big Data

Artificial intelligence and strategic technologies: opportunities and challenges in the era of Big Data

Autores: DHOOGHE, Sabrina; FLORES GUIRADO, Ana Paula; BOFFELLI, Lucía; DUTTO, Jeremías; MACCIONI, Mariana; NUÑEZ, Nicolás Gonzalo

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Laboratorio de Inmunología Humana y Traslacional. CIBICI-CONICET. Córdoba, Argentina

Fecha de Recepción: Agosto de 2024

Fecha de Aceptación: Octubre de 2024

Contacto: nicolas.nunez@unc.edu.ar

Introducción

El avance de las tecnologías de la información y el desarrollo de Big Data e Inteligencia Artificial (IA) han transformado significativamente diversos campos, incluyendo la medicina y las ciencias de la salud. Este proyecto explora cómo Big Data e IA están redefiniendo el estudio y tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer, enfermedades autoinmunes, y el desarrollo de vacunas. La integración de grandes volúmenes de datos genómicos, proteómicos, y clínicos mediante técnicas avanzadas de IA ha permitido avances en el descubrimiento de fármacos, la personalización de tratamientos y la mejora en los métodos de diagnóstico y monitoreo de pacientes. En particular, se exploran aplicaciones específicas en inmunología, donde tecnologías como la secuenciación de ARN de célula única (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq), la citometría de flujo (fluorescence-activated cell sorting, FACS), y la indexación celular de transcriptomas y epítomos mediante secuenciación (Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing, CITE-seq) están generando volúmenes masivos de datos que requieren análisis sofisticados para desentrañar mecanismos inmunológicos complejos. Finalmente, se discuten los retos y oportunidades futuras en la implementación de estas tecnologías, enfocándose en la necesidad de desarrollar marcos éticos, mejorar la interoperabilidad de datos, y garantizar la equidad en el acceso a estas innovaciones.

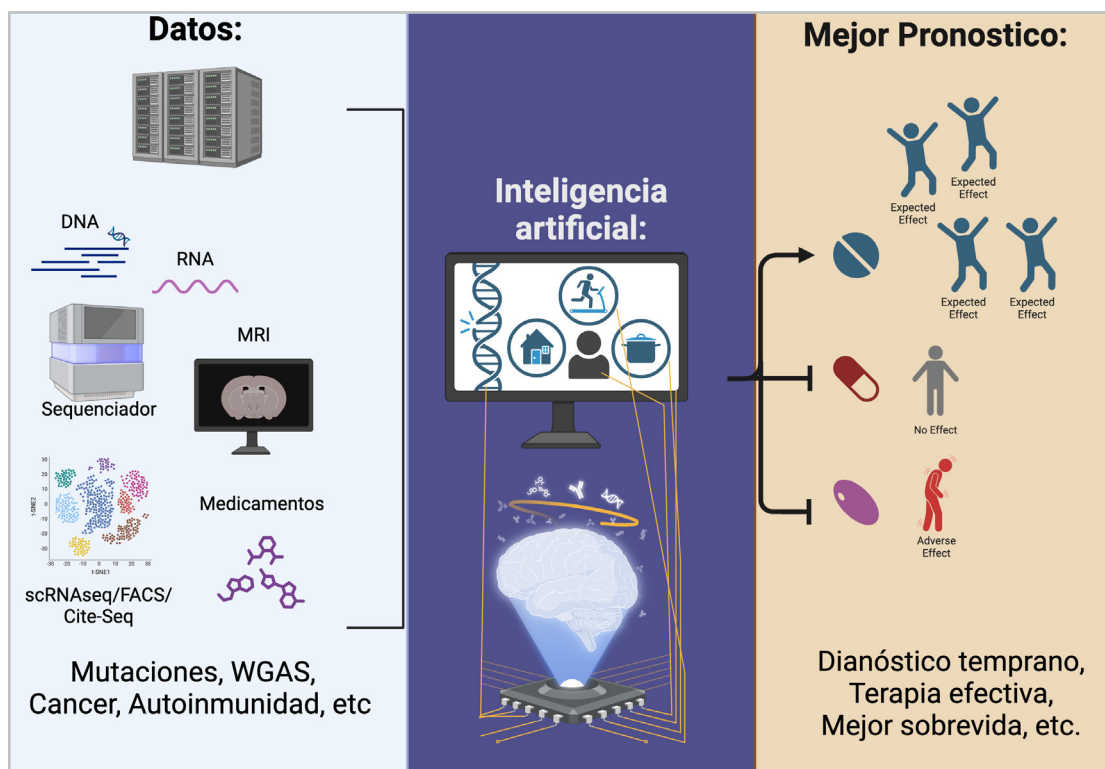


Figura 1

Integración de Big Data e Inteligencia Artificial para mejorar el pronóstico y tratamiento en medicina personalizada. Esta figura ilustra el flujo desde la recopilación de diversos conjuntos de datos biomédicos (incluyendo genómica, transcriptómica, imagen médica y datos clínicos), a través del procesamiento por Inteligencia Artificial (IA), hasta la obtención de mejores pronósticos y tratamientos personalizados. Se muestra cómo las tecnologías de análisis de célula única, como scRNA-seq FACS y CITE-seq, contribuyen a una comprensión más detallada a nivel celular. El procesamiento mediante IA, que incluye técnicas de aprendizaje profundo y aprendizaje automático, permite la integración y análisis de estos datos complejos. Los resultados se traducen en diagnósticos más tempranos, terapias más efectivas y tratamientos personalizados, mejorando así los pronósticos de los pacientes en diversas patologías como cáncer y enfermedades autoinmunes. (Creado con BioRender.com).

1. Big Data, Inteligencia Artificial y la Investigación Biomédica

1.1. ¿Qué es Big Data?

El término Big Data se refiere a conjuntos de datos que son demasiado grandes, rápidos o variados para ser manejados por métodos tradicionales. Douglas Laney, en su definición clásica, introdujo las "tres V" de Big Data: Volumen, Velocidad y Variedad (Laney, 2001). Por ejemplo, Big Data permite analizar en tiempo real los datos genómicos de miles de pacientes para identificar patrones que podrían ser pasados por alto con métodos tradicionales (Raghupathi and Raghupathi, 2014).

En la investigación biomédica, Big Data permite analizar sistemas biológicos complejos, facilitando la identificación de patrones y relaciones que serían imposibles de detectar con técnicas convencionales (Collins and Varmus, 2015). Estos tres aspectos de Big Data no solo facilitan la gestión de grandes cantidades de información, sino que también abren nuevas posibilidades para el análisis de dichos sistemas biológicos, lo que es fundamental en la investigación biomédica.

La parte "volumen" del Big Data se refiere a la cantidad masiva de datos generados. Por ejemplo,

en estudios genómicos se secuencian millones de fragmentos de ADN, generando terabytes de datos (Shendure et al., 2017). Estos datos pueden provenir de diversas fuentes, incluyendo secuencias de ADN, perfiles de expresión génica, datos de proteómica y datos de imágenes biomédicas.

La "velocidad" se refiere a la rapidez con la que se generan y procesan estos datos. En aplicaciones clínicas, donde los resultados rápidos pueden influir en decisiones de tratamiento, la capacidad de procesar datos en tiempo real es crucial (Laney, 2001). Por ejemplo, el análisis rápido de datos genómicos puede ser vital en contextos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer.

La "variedad" indica la diversidad de tipos de datos que se pueden analizar. Esto incluye desde secuencias de ADN y perfiles de expresión génica hasta datos clínicos e imágenes. La integración de estos datos permite una comprensión más completa de los sistemas biológicos y facilita el descubrimiento de nuevas relaciones biológicas y biomarcadores.

1.2. ¿Qué es Inteligencia Artificial?

La inteligencia artificial (IA) se define como la capacidad de un sistema computacional para realizar tareas que, tradicionalmente, requerirían de la inteligencia humana, como el aprendizaje, el razonamiento y la toma de decisiones. En el contexto de Big Data, la IA juega un papel clave, ya que permite el análisis eficiente de grandes volúmenes de datos, identificando patrones y haciendo predicciones que serían imposibles de detectar mediante métodos tradicionales (Russell et al., 2020).

El aprendizaje profundo (*deep learning*), una subárea de la IA, ha demostrado ser especialmente eficaz en el análisis de Big Data. Como señalan LeCun y colaboradores (LeCun et al., 2015), las redes neuronales profundas pueden procesar grandes volúmenes de datos no estructurados, como imágenes y texto, y extraer patrones complejos, lo que es particularmente valioso en campos como la investigación biomédica.

La convergencia de Big Data e IA está revolucionando la medicina clínica. Obermeyer y Emanuel (Obermeyer and Emanuel, 2016) destacan cómo el aprendizaje automático, impulsado por grandes conjuntos de datos, está mejorando la capacidad de predecir resultados clínicos y personalizar tratamientos, abriendo nuevas posibilidades para la medicina de precisión.

2. Aplicaciones de Big Data e Inteligencia Artificial en el Estudio de Diferentes Patologías:

2.1. Medicina Personalizada en Cáncer: Uniendo Tecnologías Avanzadas

En el estudio del cáncer, el análisis de Big Data tiene la capacidad de manejar y analizar grandes volúmenes de datos complejos y diversos, como secuencias genómicas, perfiles de expresión génica, datos clínicos e imágenes médicas. Esta integración de datos permite identificar mutaciones específicas en cada paciente que pueden ser objetivos terapéuticos clave (LeCun et al., 2015). Por otro lado, la IA, utiliza la aplicación de algoritmos y modelos avanzados que pueden aprender y tomar decisiones a partir de los datos.

En oncología, permite diseñar tratamientos más precisos, adaptados al perfil genético y molecular específico de cada paciente, lo que maximiza la eficacia de las terapias y minimiza efectos secundarios. La IA no solo facilita la identificación de mutaciones, sino que también optimiza el análisis de datos genómicos y clínicos a gran escala. Esto ha dado lugar a la identificación de nuevos biomarcadores, moléculas que indican la presencia o progresión de la enfermedad, lo que permite el desarrollo de terapias dirigidas con una mayor precisión (Topol, 2019).

Además, el uso de IA en la interpretación de imágenes médicas ha revolucionado la forma en que

los médicos pueden detectar y monitorear tumores, mejorando la capacidad de realizar un diagnóstico temprano y preciso (Esteve et al., 2019).

La implementación de estas tecnologías en la medicina personalizada ha mostrado resultados prometedores, particularmente en oncología, donde la capacidad de predecir respuestas a tratamientos y el curso de la enfermedad se ha mejorado significativamente (Shah et al., 2019). Esto no solo mejora la supervivencia de los pacientes, sino que también contribuye a una mejor calidad de vida al reducir los efectos secundarios asociados con tratamientos menos específicos.

En la última década, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer, abriendo nuevas posibilidades para la lucha contra los tumores. Uno de los avances más importantes en este campo son los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs). Estos tratamientos actúan como una especie de "desbloqueador" para el sistema inmunitario, permitiendo atacar de manera más eficaz a las células cancerosas. Básicamente, los ICIs bloquean ciertas proteínas, presentes en las células cancerosas que suelen mantener a las células T en reposo, lo que hace que el sistema inmunitario se active y combata mejor el cáncer (Herbst et al., 2014), (Nuñez et al., 2023). La IA está jugando un papel clave en la personalización de estos tratamientos. Al analizar grandes cantidades de datos de pacientes que reciben estos inhibidores, los algoritmos de aprendizaje automático pueden identificar patrones y biomarcadores que predicen cómo responderá cada paciente al tratamiento. Por ejemplo, al examinar datos de secuenciación de ARN mensajero en células individuales, se puede encontrar señales específicas que indican si un paciente responderá bien o no a la inmunoterapia (Yofe et al., 2020). Los recientes avances en modelos de IA para patología computacional están abriendo nuevas posibilidades para la medicina personalizada en cáncer. En tumores sólidos, se han implementado determinados modelos que representan un salto cualitativo en la capacidad de analizar e interpretar imágenes histopatológicas. Por ejemplo, un modelo de visión por computadora entrenado en más de 100 millones de parches de tejido ha demostrado una precisión excepcional en múltiples tareas clínicas de patología, incluyendo la clasificación de hasta 108 tipos de cáncer (Chen et al., 2024). Estos avances en IA aplicada a la patología digital están permitiendo una mejora significativa en la capacidad de analizar e interpretar imágenes de tejidos cancerosos.

Estos nuevos enfoques no solo aumentan la precisión diagnóstica, sino que también ofrecen herramientas innovadoras para comprender mejor los patrones tumorales. Además, estas tecnologías permiten realizar análisis detallados con menos datos, lo cual es crucial en casos de cánceres poco comunes (Chen et al., 2024; Lu et al., 2024).

La integración de estas tecnologías con datos genómicos y clínicos tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer, llevando la medicina personalizada a un nivel de precisión y eficacia sin precedentes. Esto no solo permite anticiparse a la evolución de la enfermedad, sino que también facilita la elección de la mejor estrategia de tratamiento para cada paciente, mejorando así los resultados clínicos y la calidad de vida.

2.2. Enfermedades Autoinmunes

El Big Data juega un papel esencial en el estudio de enfermedades autoinmunes. Al analizar grandes conjuntos de datos clínicos, genómicos y de imagen, los investigadores pueden identificar patrones y factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de estas enfermedades. Por ejemplo, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado variantes genéticas asociadas con enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (Ishigaki et al., 2022).

El aprendizaje automático (*machine learning, ML*) una rama de la IA, se enfoca en desarrollar algoritmos capaces de aprender a partir de los datos y mejorar su desempeño con el tiempo sin necesidad de programación explícita para cada tarea.

Estos algoritmos pueden identificar patrones y hacer predicciones basadas en grandes volúmenes de datos. Una revisión sistemática reciente identificó 169 estudios que aplicaron técnicas de IA/ML a enfermedades autoinmunes, con un enfoque particular en esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal (Stafford et al., 2020).

Estas tecnologías se están utilizando para múltiples aplicaciones:

- **Diagnóstico:** Los modelos de ML, entrenados con datos genómicos de pacientes con enfermedades autoinmunes e individuos sanos, pueden diferenciar entre ellos o incluso distinguir entre enfermedades con síntomas similares (Lin et al., 2015).
- **Predicción de riesgo:** Algoritmos avanzados pueden identificar individuos con alto riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, permitiendo intervenciones preventivas tempranas (Wei et al., 2013).
- **Pronóstico y respuesta al tratamiento:** con estas herramientas se puede predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta a terapias específicas, facilitando la medicina personalizada (Jiang et al., 2017).

No obstante, persisten desafíos que deben ser abordados. La validación rigurosa de los modelos y la integración de múltiples tipos de datos son áreas clave de mejora (Stafford et al., 2020). Además, la interpretabilidad de los modelos de IA complejos sigue siendo un reto importante para su aplicación clínica (Rudin, 2019).

A pesar de estos obstáculos, el potencial del Big Data y la IA en el campo de las enfermedades autoinmunes es enorme. Estos avances no solo están mejorando nuestra comprensión de estas complejas enfermedades, sino que también prometen llevar a nuevas terapias dirigidas, estrategias de prevención y, en última instancia, a una atención más personalizada para los pacientes.

2.3. Big Data. Vacunas y la Inteligencia Artificial

La IA está transformando la forma en que entendemos y optimizamos la respuesta a las vacunas. El análisis de grandes volúmenes de datos mediante modelos predictivos basados en IA permite identificar factores que afectan la eficacia y seguridad de las vacunas. Esto no solo ayuda a afinar las dosis y los esquemas de vacunación, sino que también acelera el desarrollo de nuevas vacunas y mejora su rendimiento (Zhang et al., 2023, <https://www.dw.com/es/inteligencia-artificial-produce-vacunas-superpotentes-contracovid-19/a-65505678>).

En el contexto de las vacunas, el uso de IA fue fundamental para identificar posibles tratamientos y desarrollar nuevas vacunas en un tiempo récord (Zhang et al., 2023). Los algoritmos de IA facilitaron el descubrimiento y la reutilización de fármacos, acelerando la identificación de candidatos prometedores para ensayos clínicos. Además, las intervenciones de salud pública, como la evaluación de riesgos basada en IA, ayudaron a optimizar la distribución de vacunas y a priorizar a las poblaciones más vulnerables.

Durante la pandemia de COVID-19, la combinación de Big Data e IA jugó un papel clave en varias etapas del manejo de la crisis. A corto plazo, estas tecnologías permitieron la detección rápida y efectiva de la pandemia. Un ejemplo destacado es BlueDot, un startup con sede en Toronto que utiliza un sistema de vigilancia mejorado por IA.

Este sistema analiza grandes volúmenes de datos, como informes de noticias, redes sociales y datos de transporte aéreo, para identificar posibles brotes de enfermedades. Gracias a esta tecnología, BlueDot fue capaz de detectar el brote de COVID-19 antes de que fuera oficialmente reconocido por las autoridades sanitarias (Bragazzi et al., 2020).

Además, la monitorización en tiempo real y la visualización de la propagación del virus fueron

posibles gracias al análisis de Big Data, lo que facilitó respuestas más ágiles por parte de los gobiernos y sistemas de salud.

No obstante, este enfoque también presenta desafíos. La precisión de los datos, la protección de la privacidad y el desarrollo de protocolos estandarizados para el intercambio de información durante emergencias son cuestiones críticas que deben abordarse. Aunque el potencial de la IA y Big Data en la gestión de crisis sanitarias es enorme, es necesario continuar investigando para resolver las preocupaciones éticas y prácticas que estas tecnologías plantean (Bragazzi et al., 2020).

2.4. Otras Enfermedades

Además del cáncer y las enfermedades autoinmunes, el Big Data y IA tienen aplicaciones significativas en una amplia gama de otras enfermedades. En el ámbito de las enfermedades cardiovasculares, el análisis de grandes volúmenes de datos provenientes de imágenes médicas, registros electrónicos de salud y datos genómicos permite la identificación de biomarcadores y factores de riesgo. Esto no solo facilita la detección temprana de afecciones cardíacas, sino que también guía el desarrollo de tratamientos personalizados, adaptados a las características individuales de cada paciente. Por ejemplo, la integración de datos genéticos con registros clínicos ha permitido predecir la aparición de enfermedades cardíacas y desarrollar estrategias de prevención más efectivas (Khera et al., 2018; Topol, 2019).

En el caso de las enfermedades infecciosas, el Big Data se ha convertido en una herramienta esencial para la vigilancia y el seguimiento de brotes. La capacidad de analizar datos en tiempo real, como patrones de movilidad humana, datos epidemiológicos y secuencias genómicas de patógenos, permite una respuesta más rápida y coordinada ante brotes epidémicos (Agrebi and Larbi, 2020), (Wong et al., 2019).

En conjunto, estas aplicaciones de Big Data y IA en enfermedades cardiovasculares e infecciosas no solo mejoran la precisión y la eficacia de los tratamientos, sino que también permiten una gestión más proactiva y personalizada de la salud, lo que en última instancia puede mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de estas enfermedades en la población.

3. Aplicaciones Recientes de Inteligencia Artificial en la Salud

La IA está transformando radicalmente el campo de la salud, impulsando avances que van desde el descubrimiento de fármacos hasta la personalización de tratamientos en inmunología. A continuación, se exploran algunas de las aplicaciones más destacadas de la IA en la medicina moderna, que están cambiando la manera en que se diagnostican y tratan las enfermedades.

3.1. Descubrimiento de Fármacos

La IA ha revolucionado el descubrimiento y desarrollo de fármacos, reduciendo drásticamente el tiempo necesario para identificar compuestos terapéuticos. Un ejemplo notable es el trabajo de Insilico Medicine, que en 2020 logró identificar un nuevo fármaco para la fibrosis pulmonar en solo 46 días utilizando su plataforma de IA (<https://www.genengnews.com/topics/artificial-intelligence/insilicos-ai-candidate-for-ipf-doses-first-patient-in-phase-ii/>).

También han crecido el número de herramientas que utilizan IA, como es el caso de NeuralPLexer que predice estructuras de proteínas y sus interacciones con ligandos. Esta capacidad de predecir estructuras tridimensionales es crucial para el diseño de fármacos, ya que permite entender cómo interactúan las proteínas con otras moléculas y diseñar tratamientos más efectivos (Qiao et al., 2024). Estos enfoques aceleran significativamente el proceso de descubrimiento de fármacos, que tradicionalmente puede llevar años.

3.2. Asistencia en Cirugía

La IA también está mejorando la precisión y eficiencia de las intervenciones quirúrgicas. Los sistemas robóticos asistidos por IA, como el Da Vinci Surgical System, permiten a los cirujanos realizar procedimientos complejos con mayor precisión. Estos sistemas proporcionan una visualización en 3D de alta definición y utilizan algoritmos de IA para guiar los movimientos del cirujano, reduciendo el riesgo de errores y mejorando los resultados quirúrgicos (ASC), (Intuitive).

3.3. Diagnóstico por imágenes

El diagnóstico por imágenes creció de manera agigantada, tras la aplicación de la IA a la dinámica de las imágenes. Por ejemplo, SimBioSys ha desarrollado TumorSight™, una plataforma de medicina de precisión digital que ofrece visualizaciones espaciales tridimensionales de tumores utilizando imágenes médicas estándar. Esta tecnología permite a los clínicos comprender mejor el cáncer de sus pacientes y planificar tratamientos personalizados. TumorSight™ ha recibido la aprobación de la FDA y se utiliza para mejorar la precisión en el tratamiento del cáncer de mama, proporcionando información detallada sobre el tumor y sus relaciones anatómicas (<https://simbiosys.com/>).

3.4. Monitoreo Remoto de Pacientes

La IA está siendo implementada en dispositivos de monitoreo remoto para pacientes con enfermedades crónicas. Por ejemplo, sistemas de IA integrados en dispositivos portátiles pueden monitorizar constantemente los signos vitales de los pacientes y alertar a los profesionales de la salud ante cualquier anomalía (Shaik et al., 2023). Esto es especialmente útil para pacientes con condiciones como insuficiencia cardíaca y diabetes, permitiendo una intervención temprana y mejorando el manejo de la enfermedad (Steinhubl et al., 2015).

3.5. Aplicaciones en Inmunología

En el campo de la inmunología, Big Data y IA están revolucionando la manera en que entendemos y manipulamos la respuesta inmune. El análisis de grandes volúmenes de datos puede ayudar a identificar patrones en la respuesta inmune a diferentes patógenos o tratamientos, proporcionando perspectivas valiosas que guían el desarrollo de vacunas y terapias inmunológicas. Uno de los avances significativos en inmunología es el uso de datos de secuenciación de células individuales para revelar nuevas subpoblaciones de células inmunitarias y sus roles en la respuesta inmune. Este tipo de análisis permite una comprensión más detallada de cómo diferentes tipos de células inmunitarias interactúan y responden a infecciones o tratamientos, lo cual es fundamental para el desarrollo de inmunoterapias y vacunas personalizadas (Stoekius et al., 2018).

El análisis de datos a gran escala también facilita la identificación de biomarcadores que pueden predecir cómo un individuo responderá a ciertos tratamientos inmunológicos. Por ejemplo, el uso de IA para analizar datos de expresión génica y proteómica ha permitido identificar biomarcadores asociados con la respuesta a terapias inmunológicas, como los inhibidores de puntos de control inmunitarios utilizados en el tratamiento del cáncer (Mann et al., 2021; Rizvi et al., 2015).

Además, la integración de datos de múltiples fuentes, como perfiles de expresión génica, datos clínicos y resultados de ensayos inmunológicos, permite una visión más holística de la respuesta inmune.

Esto es particularmente útil en la identificación de nuevos objetivos terapéuticos y en la optimización de estrategias de vacunación. La IA ayuda a modelar cómo diferentes factores, como las variantes genéticas individuales y las características del patógeno, influyen en la eficacia de una vacuna (Aslam and Yue, 2022).

En resumen, las aplicaciones de Big Data e IA en inmunología no solo avanzan nuestra comprensión de la respuesta inmune, sino que también mejoran el diseño y la eficacia de las terapias inmunológicas y las vacunas. Estos avances están permitiendo un enfoque más personalizado y preciso en el tratamiento de enfermedades inmunológicas y en la prevención de infecciones.

3.5.1. Estudios de célula única: Big Data en Inmunología y Nuevas Fronteras.

En el contexto tumoral, en pacientes con cáncer, se solían obtener biopsias y generar análisis centrados en el promedio de muchas células, lo que se conoce como “bulk”. Este enfoque, aunque útil, mezclaba células inmunes con cancerosas, lo que podía ocultar la variabilidad y diversidad inherente entre células individuales. Sin embargo, los avances recientes en tecnología han permitido una revolución en este campo: el análisis de célula única. Esta técnica emergente se basa en la capacidad de estudiar células de manera individual, proporcionando una visión más detallada y precisa de la biología celular. El análisis de célula única implica el aislamiento y la evaluación de células individuales para entender su comportamiento y características específicas. Utilizando herramientas avanzadas como la secuenciación de ARN de célula única (*single-cell RNA sequencing, scRNA-seq*) y la citometría de flujo de célula única (*fluorescence-activated cell sorting, FACS*) se pueden desentrañar las complejidades de la variabilidad celular que a menudo quedan ocultas en estudios que analizan promedios de grandes poblaciones celulares. De esta forma se puede obtener mucha información de cada una de las células que componen al tumor, y a su vez la integración de estos datos de célula única con técnicas de Big Data permite identificar patrones y correlaciones que pueden guiar el desarrollo de terapias personalizadas y mejorar nuestra comprensión de los mecanismos detrás de diversas enfermedades. Por ejemplo, al analizar grandes volúmenes de datos genómicos y transcriptómicos de células individuales dentro de un tumor, los científicos pueden descubrir subpoblaciones celulares raras que pueden ser responsables de la resistencia a tratamientos. Esta información es crucial para diseñar estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas para cada paciente. Tecnologías de célula única:

- **Single Cell Proteomics:** FACS es una técnica que permite el análisis de proteínas en células individuales utilizando anticuerpos marcados con fluorocromos. Esto proporciona información detallada sobre la expresión de proteínas y la identificación de diferentes tipos celulares dentro de una muestra.
- **Single Cell Transcriptomics:** La secuenciación de scRNA-seq permite el análisis de la expresión génica en células individuales. Esta técnica ha sido fundamental para descubrir nuevas subpoblaciones celulares y comprender los mecanismos moleculares en diversas condiciones biológicas (Tang et al., 2009).
- **Combinaciones de Técnicas:** la indexación celular de transcriptomas y epítomos mediante secuenciación (*Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing, CITE-seq*) combina la secuenciación de ARN y la citometría de flujo en células individuales, permitiendo una caracterización más completa de las células. *CITE-seq* utiliza anticuerpos conjugados con oligonucleótidos para cuantificar simultáneamente la abundancia de ARN y proteínas de superficie (Hao et al., 2021; Stoekius et al., 2018).

La combinación de estas tecnologías proporciona una visión multidimensional de las células, mejorando nuestra capacidad para identificar y caracterizar subpoblaciones celulares en estudios de inmunoterapia y respuesta a vacunas (Hao et al., 2021; Stoekius et al., 2018).

4. Retos y Oportunidades Futuras

La adopción de Big Data e Inteligencia Artificial en el ámbito de la salud, aunque prometedora, enfrenta varios desafíos que deben ser abordados para maximizar su impacto positivo. Uno de los principales retos es el desarrollo de marcos éticos que guíen el uso responsable de estas tecnologías, garantizando la privacidad y la seguridad de los datos de los pacientes. Además, la falta de interoperabilidad entre diferentes sistemas de salud y la heterogeneidad de los datos impiden una integración fluida y eficiente, lo que limita el potencial de las herramientas de IA (Davenport and Kalakota, 2019). La equidad en el acceso a estas tecnologías también es un desafío crítico, ya que existe el riesgo de ampliar las brechas en la atención sanitaria entre diferentes poblaciones si no se toman medidas adecuadas. Sin embargo, estas dificultades también presentan oportunidades significativas. El desarrollo de estándares globales para la interoperabilidad de datos y la colaboración internacional en la investigación pueden acelerar el avance de estas tecnologías (Davenport and Kalakota, 2019). Asimismo, la innovación en IA puede abrir nuevas vías para personalizar los tratamientos médicos y mejorar los resultados de salud a nivel global. Con un enfoque adecuado, Big Data e Inteligencia Artificial tienen el potencial de transformar radicalmente el panorama de la salud, haciendo que la atención médica sea más efectiva, accesible y equitativa para todos. (Collins and Varmus, 2015; Obermeyer and Emanuel, 2016; Topol, 2019)

Referencias Bibliográficas

- Agrebi, S., and Larbi, A. (2020). Chapter 18- Use of artificial intelligence in infectious diseases. D.B.T.-A.I. in P.H. Barh, ed. (Academic Press), pp. 415–438.
- Aslam, F., and Yue, Y. (2022). Big data analytics and COVID-19 vaccine. *Comput. Methods Programs Biomed. Updat.* 2, 100062.
- Bragazzi, N.L., Dai, H., Damiani, G., Behzadifar, M., Martini, M., and Wu, J. (2020). How Big Data and Artificial Intelligence Can Help Better Manage the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17.
- Chen, R.J., Ding, T., Lu, M.Y., Williamson, D.F.K., Jaume, G., Song, A.H., Chen, B., Zhang, A., Shao, D., Shaban, M., et al. (2024). Towards a general-purpose foundation model for computational pathology. *Nat. Med.* 30, 850–862.
- Collins, F.S., and Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 372, 793–795.
- Davenport, T., and Kalakota, R. (2019). The potential for artificial intelligence in healthcare. *Futur. Healthc. J.* 6, 94–98.
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Cui, C., Corrado, G., Thrun, S., and Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nat. Med.* 25, 24–29.
- Hao, Y., Hao, S., Andersen-Nissen, E., Mauck, W.M., Zheng, S., Butler, A., Lee, M.J., Wilk, A.J., Darby, C., Zager, M., et al. (2021). Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell* 184, 3573–3587.e29.
- Herbst, R.S., Soria, J.-C., Kowanetz, M., Fine, G.D., Hamid, O., Gordon, M.S., Sosman, J.A., McDermott, D.F., Powderly, J.D., Gettinger, S.N., et al. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515, 563–567.
- Ishigaki, K., Sakaue, S., Terao, C., Luo, Y., Sonehara, K., Yamaguchi, K., Amariuta, T., Too, C.L., Laufer, V.A., Scott, I.C., et al. (2022). Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 54, 1640–1651.
- Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., Wang, Y., Dong, Q., Shen, H., and Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc. Neurol.* 2, 230–243.
- Laney, D. (2001). 3D data management: Controlling data volume, velocity and variety. *META Gr. Res. Note* 6, 1.
- LeCun, Y., Bengio, Y., and Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature* 521, 436–444.
- Lin, C., Karlson, E.W., Dligach, D., Ramirez, M.P., Miller, T.A., Mo, H., Braggs, N.S., Cagan, A., Gainer, V., Denny, J.C., et al. (2015). Automatic identification of methotrexate-induced liver toxicity in patients with rheumatoid arthritis from the electronic medical record. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 22, e151–61.
- Lu, M.Y., Chen, B., Williamson, D.F.K., Chen, R.J., Liang, I., Ding, T., Jaume, G., Odintsov, I., Le, L.P., Gerber, G., et al. (2024). A visual-language foundation model for computational pathology. *Nat. Med.* 30, 863–874.

- Mann, M., Kumar, C., Zeng, W.-F., and Strauss, M.T. (2021). Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst.* 12, 759–770.
- Nuñez, N.G., Berner, F., Friebel, E., Unger, S., Wyss, N., Gomez, J.M., Purde, M.-T., Niederer, R., Porsch, M., Lichtensteiger, C., et al. (2023). Immune signatures predict development of autoimmune toxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Med (New York, N.Y.)* 4, 113-129.e7.
- Obermeyer, Z., and Emanuel, E.J. (2016). Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N. Engl. J. Med.* 375, 1216–1219.
- Qiao, Z., Nie, W., Vahdat, A., Miller, T.F., and Anandkumar, A. (2024). State-specific protein–ligand complex structure prediction with a multiscale deep generative model. *Nat. Mach. Intell.* 6, 195–208.
- Raghupathi, W., and Raghupathi, V. (2014). Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Heal. Inf. Sci. Syst.* 2, 3.
- Rizvi, N.A., Hellmann, M.D., Snyder, A., Kvistborg, P., Makarov, V., Havel, J.J., Lee, W., Yuan, J., Wong, P., Ho, T.S., et al. (2015). Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348, 124–128.
- Rudin, C. (2019). Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat. Mach. Intell.* 1, 206–215.
- Russell, S.J., Russell, S., and Norvig, P. (2020). *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (Pearson).
- Shah, P., Kendall, F., Khozin, S., Goosen, R., Hu, J., Laramie, J., Ringel, M., and Schork, N. (2019). Artificial intelligence and machine learning in clinical development: a translational perspective. *Npj Digit. Med.* 2, 69.
- Shaik, T., Tao, X., Higgins, N., Li, L., Gururajan, R., Zhou, X., and Acharya, U.R. (2023). Remote patient monitoring using artificial intelligence: Current state, applications, and challenges. *Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov.* 13, e1485.
- Shendure, J., Balasubramanian, S., Church, G.M., Gilbert, W., Rogers, J., Schloss, J.A., and Waterston, R.H. (2017). DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nature* 550, 345–353.
- Stafford, I.S., Kellermann, M., Mossotto, E., Beattie, R.M., MacArthur, B.D., and Ennis, S. (2020). A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases. *Npj Digit. Med.* 3, 30.
- Steinhubl, S.R., Muse, E.D., and Topol, E.J. (2015). The emerging field of mobile health. *Sci. Transl. Med.* 7, 283rv3-283rv3.
- Stoeckius, M., Zheng, S., Houck-Loomis, B., Hao, S., Yeung, B.Z., Mauck, W.M., Smibert, P., and Satija, R. (2018). Cell Hashing with barcoded antibodies enables multiplexing and doublet detection for single cell genomics. *Genome Biol.* 19, 1–12.
- Tang, F., Barbacioru, C., Wang, Y., Nordman, E., Lee, C., Xu, N., Wang, X., Bodeau, J., Tuch, B.B., Siddiqui, A., et al. (2009). mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat. Methods* 6, 377–382.
- Topol, E.J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* 25, 44–56.
- Wei, Z., Wang, W., Bradfield, J., Li, J., Cardinale, C., Frackelton, E., Kim, C., Mentch, F., Van Steen, K., Visscher, P.M., et al. (2013). Large sample size, wide variant spectrum, and advanced machine-learning technique boost risk prediction for inflammatory bowel disease. *Am. J. Hum. Genet.* 92, 1008–1012.
- Wong, Z.S.Y., Zhou, J., and Zhang, Q. (2019). Artificial Intelligence for infectious disease Big Data Analytics. *Infect. Dis. Heal.* 24, 44–48.
- Yofe, I., Dahan, R., and Amit, I. (2020). Single-cell genomic approaches for developing the next generation of immunotherapies. *Nat. Med.* 26, 171–177.
- Zhang, H., Zhang, L., Lin, A., Xu, C., Li, Z., Liu, K., Liu, B., Ma, X., Zhao, F., Jiang, H., et al. (2023). Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity. *Nature* 621, 396–403.

Para citación de este artículo: DHOOGÉ, Sabrina; FLORES GUIRADO, Ana Paula; BOFFELLI, Lucia; DUTTO, Jeremías; MACCIONI, Mariana; NUÑEZ, Nicolás Gonzalo (2024) "Inteligencia artificial y tecnologías estratégicas: oportunidades y desafíos en la era del Big Data", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15 Pp. 42-51 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Biosíntesis de nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos. Aplicación en remediación ambiental

Nanoparticle biosynthesis metallic and metallic oxides. Application in environmental remediation

@ artículos

Autores: AHUMADA, Richard R; FORESI, Martina; GRANADOS, Alejandro M.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica. INFIQC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Fecha de Recepción: Agosto de 2024

Fecha de Aceptación: Octubre de 2024

Contacto: ale.granados@unc.edu.ar

Resumen

En los últimos tiempos, es bastante notorio el elevado ritmo de avances innovadores en diferentes sectores industriales tales como el farmacéutico, agrícola, alimentario, textil, entre otros, provocando así la generación de infinidad de contaminantes emergentes (CE) que afectan en forma desmedida la salud humana y especialmente el medio ambiente. Es así que resulta imperante el uso de estrategias que permitan la mitigación de los impactos aquí ocasionados. Como solución a esta problemática, la nanotecnología ofrece herramientas sencillas, poco costosas y amigables para el medio ambiente, permitiendo obtener nanomateriales con una gran variedad de aplicaciones en este ámbito. La síntesis "Green" o biosíntesis se ha convertido en un método eco-amigable, sostenible y confiable para la obtención de nanomateriales, en especial metálicos/óxidos metálicos que permiten reducir el efecto nocivo de los CE y a su vez promueven metodologías menos destructivas que las convencionalmente estipuladas para este tipo de síntesis. En este trabajo, nos enfocamos en realizar una revisión exhaustiva sobre las alternativas de síntesis biológica de nanopartículas metálicas/óxidos metálicos, así como sus aplicaciones en remediación ambiental, destacando su uso en el biosensado, captura de contaminantes y como catalizadores heterogéneos en reacciones de degradación de CE.

Abstract

In recent times, the high pace of innovative advances in different industrial sectors such as pharmaceutical, agricultural, food, textile, among others, has been quite noticeable, thus causing the generation of countless emerging pollutants (EP) that disproportionately affect human health and especially the environment. Thus, the use of strategies that allow the

mitigation of the impacts caused here is imperative. As a solution to this problem, nanotechnology offers simple, inexpensive and environmentally friendly tools, allowing the obtaining of nanomaterials with a wide variety of applications in this field. "Green" synthesis or biosynthesis has become an eco-friendly, sustainable and reliable method for obtaining nanomaterials, especially metallic/metallic oxides, which allow reducing the harmful effect of EP and at the same time promote less destructive methodologies than those conventionally stipulated for this type of synthesis. In this work, we focus on conducting a comprehensive review of alternatives for biological synthesis of metal/metal oxide nanoparticles as well as their applications in environmental remediation, highlighting their use in biosensing, contaminant capture, and as heterogeneous catalysts in EP degradation reactions.

Palabras Claves

Nanotecnologías, vesículas, geles, fármacos, alimentos

Introducción

Las nanopartículas metálicas (MNPs) y de óxidos metálicos (OMNPs) son un tipo de sistemas nanométricos que se caracterizan por tener una alta relación superficie/volumen en comparación con el material en *bulk*, lo cual resulta en áreas específicas grandes que le aportan reactividad al sistema y, de hecho, se caracterizan por tener una gran capacidad catalítica. En la actualidad, muchos científicos consideran que los nanomateriales son uno de los principales pilares de la ciencia en desarrollo (1). Lo que hace especiales a estos sistemas es la capacidad de poder ajustar sus propiedades variando las condiciones en las que se sintetizan.

Existen dos enfoques para la síntesis de NPs. Uno de ellos es el *Top-Down*, en donde se parte del metal *bulk*, y a partir de diferentes métodos físicos se rompe ese material llevándolo a partículas de tamaños nanométricos. El otro enfoque es el *Bottom-Up*, en donde se parte de los cationes metálicos, y por diferentes métodos químicos y biológicos se puede lograr la formación de clústeres que van a dar lugar a las NPs (2). Los métodos biológicos están generando un gran interés en esta área, ya que se pueden utilizar organismos vivos para la síntesis de estas NPs. Se puede hacer uso de microorganismos como biorreactores, como bacterias, levaduras u hongos, o también se pueden utilizar las diferentes partes de plantas en forma de extractos para dar lugar a la reducción química. El principio de formación de las NPs es el mismo que en la síntesis química, solo que en este caso los agentes que reducen al ion metálico y los estabilizantes son proporcionados por los organismos (3).

En la actualidad, la excesiva actividad de las industrias resulta en un gran desecho de compuestos químicos a los ambientes acuáticos, tales como agroquímicos, fármacos, toxinas, colorantes. La gran utilidad de los colorantes promueve su producción en grandes cantidades, lo que resulta en enormes volúmenes de residuos que contienen estas moléculas. Muchos de estos compuestos, de naturaleza orgánica, son poco o no biodegradables, por lo que su remoción no resulta una tarea sencilla (4). Por otro lado, metales pesados como plomo, cadmio, cromo, zinc, mercurio, entre otros, son liberados hacia ecosistemas acuáticos, así como a los suelos principalmente debido a diversas actividades antropogénicas. Estos contaminantes debido a su persistencia, bioacumulación, propiedad no biodegradable y su toxicidad incluso a bajas concentraciones, presentan una seria amenaza para las plantas, animales e incluso los humanos. Normalmente, la toxicidad de todos estos contaminantes es subestimada, pero en la literatura ya hay reportes de que producen

inhibición de crecimiento bacteriano, deformaciones celulares, comportamientos alterados en especies acuáticas, entre otras (5,6).

Debido a las tendencias *Green* que se vienen adoptando en los últimos tiempos, que tienen que ver con la necesidad de generar el menor impacto posible en el medio ambiente, el desarrollo de métodos y estrategias para la remoción de contaminantes es una exigencia ineludible, por lo tanto el desarrollo de catalizadores, y específicamente nanocatalizadores con grandes áreas superficiales, dispersables en solventes inocuos para el medio ambiente, reciclables y de bajo costo, es un desafío permanente.

Síntesis biológica de NPs

A continuación, se desarrollarán conceptos sobre la síntesis biológica que fue introducida anteriormente. La Tabla 1 resume algunos ejemplos que dan evidencia que es posible la obtención de nanoestructuras con el uso de microorganismos y extractos de plantas.

Nanoestructuras	Organismo	Clasificación	Tamaño	Morfología	Ref.
Ag	<i>Penicillium citreonigrum</i>	Hongo	10-50 nm	Esférica	37
Ag	<i>Talaromyces purpurogenus</i>	Hongo	4-41 nm	Esférica, hexagonal, triangular y forma de varilla	38
Au	<i>Azospirillum brasilense</i>	Bacteria	5-50 nm	Esférica	39
Au	<i>Streptomyces sp. NK52</i>	Bacteria	10-100 nm	Forma de varilla, hexagonal, triangular, esférica	40
Fe ₃ O ₄	<i>Thermoanaerobacter ethanolicus</i>	Bacteria	40 nm	No definida	41
Pd y Pt	<i>Desulfovibrio vulgaris</i>	Bacteria	No definido	No definida	42
Au y Ag	<i>Cinnamomum camphora</i>	Planta	55-80 nm	Esférica, triangular, formas no definidas	8
Ag	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hongo	10,3-18,9 nm	Esférica	18
CuO	<i>Bifurcaria bifurcata</i>	Alga	5-45 nm	Mayormente esférica	43
ZnO	<i>Sargassum muticum</i>	Alga	30-57 nm	Hexagonal	44
Au	<i>Polianthes tuberosa</i>	Planta	38,76 nm	Varilla, pentagonal, hexagonal, triangular, esférica	22

Tabla 1

Resumen de microorganismos utilizados para la síntesis de NPs.

Mecanismo de síntesis de NPs basada en microorganismos

La síntesis de NPs con microorganismos se puede dar de dos maneras, extracelular e intracelular. En la síntesis extracelular, los cationes metálicos difunden hasta la superficie de las células, en donde van a interactuar con moléculas extracelulares y con la membrana celular mediante interacciones electrostáticas. En este punto, tanto la membrana como algunas de esas moléculas extracelulares, que pueden ser por ejemplo enzimas reductasas, van a actuar como agentes reductores de los cationes metálicos ya que pueden ceder electrones en la reacción, mientras que otras moléculas presentes en el medio pueden actuar como agentes estabilizantes (7), (Figura 1).

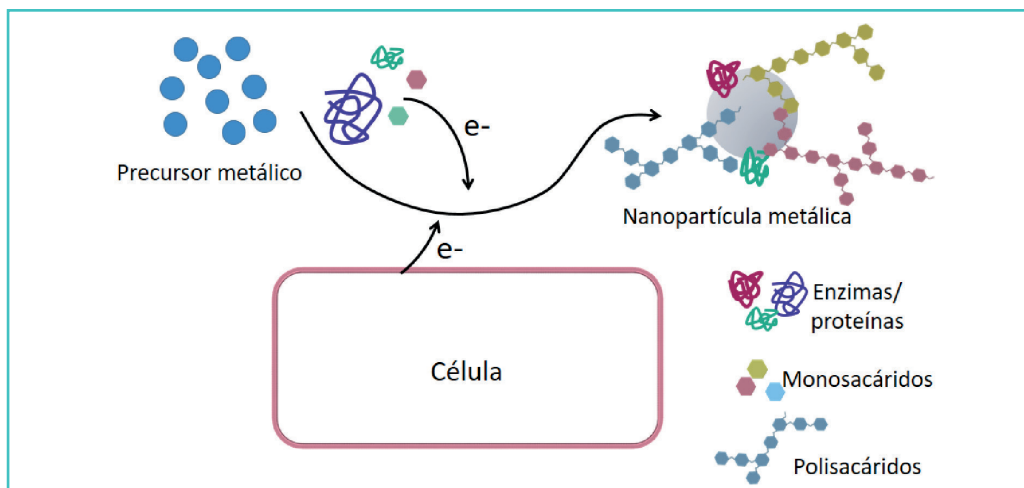


Figura 1
Representación esquemática de la síntesis extracelular de MNPs y OMNPs

En la síntesis intracelular, las enzimas reductasas y otros reductores en el citoplasma son los que proveen los electrones para la reducción de los cationes metálicos, mientras que los péptidos, proteínas y también azúcares actúan como agentes dispersantes (7), (Figura 2).

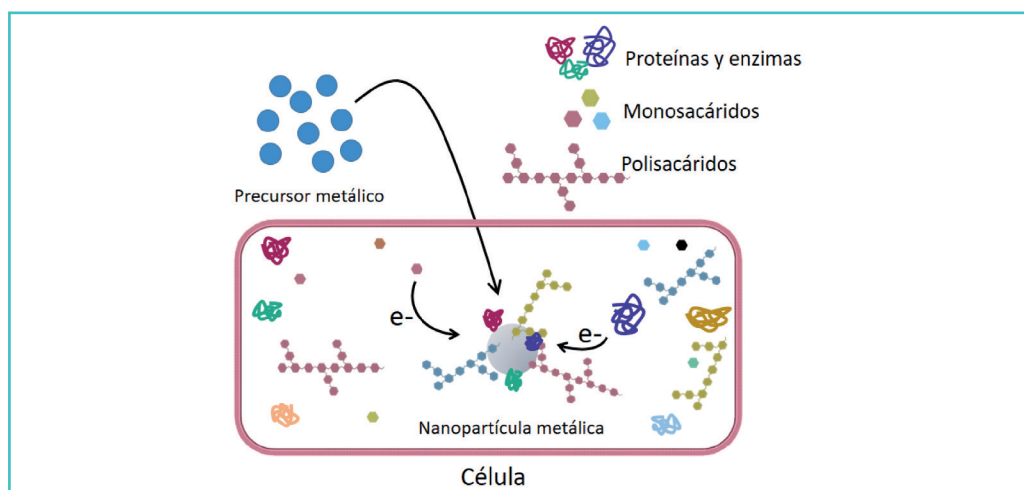
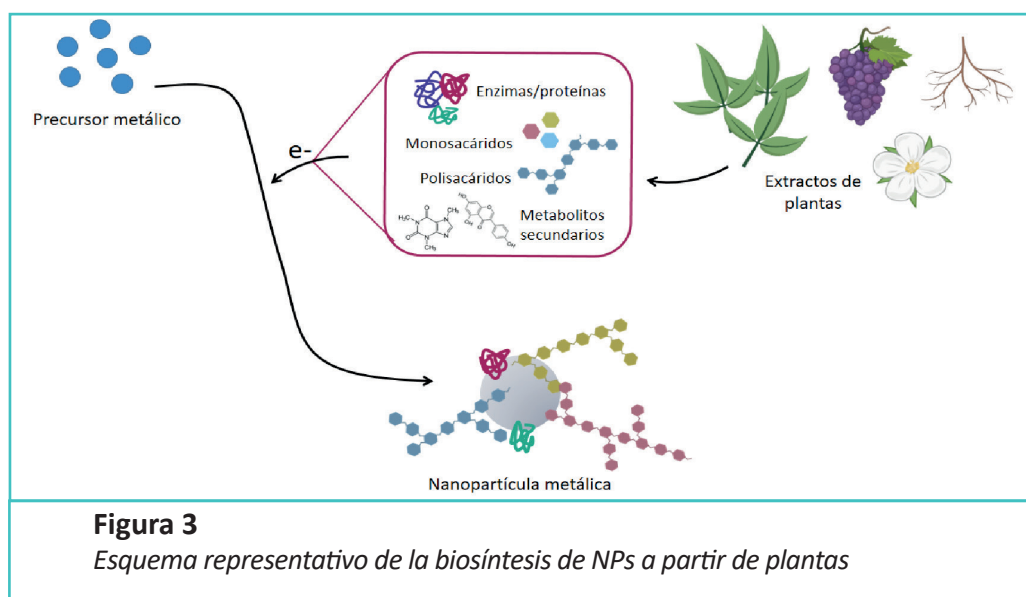


Figura 2
Representación esquemática de la síntesis intracelular de MNPs y OMNPs

Mecanismo de síntesis de NPs basada en plantas

La biosíntesis de NPs metálicas es un método sencillo que involucra la mezcla del precursor metálico con el extracto. Variando las condiciones de reacción, como la temperatura, el pH, la agitación, el tiempo de reacción y las concentraciones de reactivos utilizadas se puede controlar la velocidad de formación y el tamaño de las NPs (8). En los extractos vegetales hay una gran cantidad de moléculas, tales como azúcares, fenoles, flavonoides, proteínas, coenzimas que tienen una gran capacidad para reducir cationes metálicas y a su vez, estabilizar las NPs resultantes. Los grupos funcionales presentes en estas moléculas, tales como hidroxilos, carboxilatos, aminos, son los responsables de la estabilización de las nanoestructuras, ya que pueden interactuar con los átomos de la superficie por interacciones no covalentes (9), (Figura 3).



Organismos utilizados en la biosíntesis de NPs

Bacterias

Estos microorganismos tienen la capacidad de acumular y descontaminar iones metálicos. Una de las vías de interés por las cuales las bacterias son muy utilizadas en esta área es porque pueden formar NPs a partir de la reducción de los iones metálicos. La biosíntesis se puede llevar a cabo en el medio extracelular, a través de las enzimas reductasas extracelulares o haciendo uso de extractos bacterianos, y también en el medio intracelular, mediante la acción de las enzimas reductasas y moléculas reductoras presentes en el interior celular (10). Este segundo método implica tres procesos importantes: captura, biorreducción y recubrimiento de la nanopartícula. No todas las bacterias pueden cumplir esta función, ya que los iones metálicos tienen una toxicidad intrínseca sobre los microorganismos, como ya se ha visto para el caso de los cationes Ag^+ y Cu^{+2} , entre otros (11). Las bacterias tolerantes a metales son capaces de soportar concentraciones de cationes metálicos que están por encima del valor normal (12), y son estas las que normalmente se usan para la biosíntesis de NPs (13).

Hongos (14,15)

La síntesis de NPs con hongos es un proceso bastante eficiente ya que se pueden obtener estructuras con cierta monodispersidad. Con respecto al uso de bacterias, estos microorganismos presentan ciertas ventajas tales como la facilidad para escalar el proceso, la presencia de micelio que proporciona una mayor área superficial y el bajo costo de los procesos (16). De modo similar al descrito para bacterias, la

síntesis intracelular de las NPs está mediada por enzimas reductasas que se encuentran en el medio intracelular. La síntesis extracelular en hongos tiene sus ventajas porque tiene una etapa de procesamiento posterior más simple, y permite escalar la producción (17).

Levaduras

En estos microorganismos también se puede llevar a cabo la síntesis de NPs de forma intracelular y extracelular, de forma muy similar a la descrita anteriormente para bacterias y para hongos. Se ha demostrado la obtención exitosa de NPs de plata en presencia de extractos de levaduras; las mismas presentaron morfología esférica con muy buena monodispersidad (18). Una de las cepas más utilizadas es la de *Saccharomyces cerevisiae*, aunque se puede hacer uso de muchas más cepas para la obtención de NPs.

Algas (19)

Las algas se caracterizan por ser organismos que acumulan enormes cantidades de cationes metálicos, lo cual contribuye a la descontaminación de los ambientes. En estos procesos de acumulación, las algas pueden transformar a los cationes de metales a otras formas como lo son las NPs. Hay reportes de NPs de oro sintetizadas con algas azules y rojas que presentan formas generalmente irregulares, con tamaños menores a 50 nm (20,21).

Plantas

El uso de plantas es uno de los métodos más comúnmente utilizados en el área de la biosíntesis de NPs. Normalmente se hace uso de extractos de las diferentes partes de las plantas: se ha reportado el uso de flores para la síntesis de NPs de oro (AuNPs) (22), el uso de hojas para la síntesis de NPs de óxido cúprico (CuONPs) (23), también de frutos como el limón para la obtención de NPs de cobre (CuNPs) (24) así como también el uso de raíces, cáscaras de frutos y semillas. Estos extractos pueden ser de naturaleza acuosa, en donde los componentes presentes en las diferentes materias primas mencionadas anteriormente se extraen a partir de su infusión en agua a diferentes temperaturas, mediante técnicas que pueden requerir procesamientos como moliendas, y también pueden ser extractos orgánicos, donde la extracción se realiza con el uso de solventes orgánicos. La elección del tipo de extracto va a depender de las moléculas de interés que sean requeridas en la síntesis.

Aplicación en remediación ambiental

El incremento en la demanda de los consumidores, de la mano del aumento poblacional ha generado un notable crecimiento del sector industrial con el concomitante desarrollo socioeconómico. Sin embargo, al mismo tiempo, la generación excesiva de compuestos tóxicos y dañinos que contaminan el medio ambiente se ha convertido en un tema de extrema preocupación. Por esta razón en los últimos tiempos se ha convertido en una necesidad la búsqueda de acciones y alternativas para la mitigación de esta problemática (25). En este sentido, la nanotecnología ofrece diversidad de herramientas eficientes y rentables para limitar el impacto de estos contaminantes. La remediación ambiental mediante el uso de MNPs y de OMNPs representa uno de los últimos avances desarrollados en este ámbito (26).

La nano-remediación ofrece una gran ventaja con respecto a las alternativas convencionales, teniendo en cuenta que su aplicación puede realizarse *in situ*. Adicionalmente, las MNPs pueden modificarse superficialmente con grupos funcionales que mejoren su especificidad y eficacia dependiendo la aplicación deseada (27). Puntualmente, en el ámbito ambiental, su aplicación puede enfocarse en tres campos: identificación o detección de contaminantes utilizando el nanomaterial como sensor (27), captura selectiva de contaminantes (29) o para catalizar reacciones de degradación de estos compuestos (30)- (Figura 4).

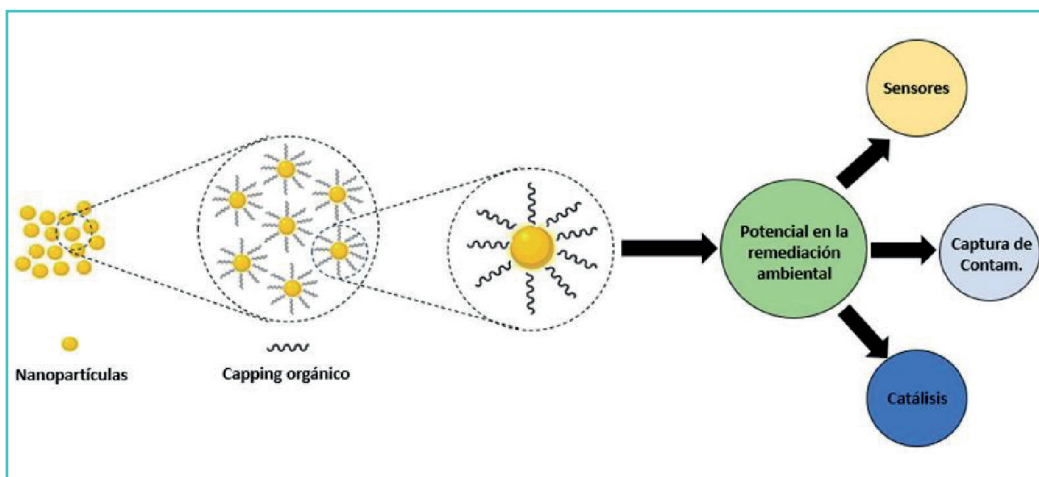


Figura 4

Esquema representativo de las aplicaciones de las MNPs en remediación ambiental

NPs como instrumento de detección y monitoreo ambiental

La detección química o biológica de analitos utilizando nanomateriales se basa en interacción molecular entre un analito específico y la superficie de la nanopartícula. El diseño de nanoestructuras con superficies convenientemente modificadas las hace aptas para una detección con alta sensibilidad y selectividad.

Los iones de metales pesados poseen una toxicidad intrínseca sobre la salud humana y de otras especies. Entre una serie de iones metálicos, se ha descubierto que Hg^{+2} , Cd^{+2} y Pb^{+2} afectan notoriamente la banda de resonancia de plasmón superficial de CuNPs, alterando el color de su solución. Estudios recientes evaluaron la posibilidad de interacción entre NPs de Cu y los iones de Hg^{+2} , evidenciando una reacción redox entre estos componentes traducido en un cambio de color de la solución coloidal de CuNPs seguido por técnicas colorimétricas y espectrofotométricas. Esto hizo posible el diseño de tiras de papel recubiertas con CuNPs para la detección de iones de mercurio en aguas (31).

Así mismo, se han evidenciado estudios donde se biosintetizan NPs de cobre utilizando extracto acuoso de hojas de *Ziziphus mauritiana L.*, observando su gran utilidad como sensor colorimétrico en la detección del ión metálico de Ag^+ . El método descrito en esta investigación representa una estrategia más ecológica, económica y sencilla para producir CuNPs altamente estables a través del tiempo (32).

Captura selectiva de contaminantes

La capacidad de las MNPs para secuestrar formas cerivalentes, aniónicas o catiónicas de metales pesados ofrece un enfoque para el tratamiento de aguas. Tanto las propiedades ópticas como la reactividad química de estos nanomateriales desempeñan un papel fundamental. La modificación superficial de las NPs representa una estrategia versátil teniendo en cuenta la variedad de ligandos que pueden utilizarse dependiendo de la aplicación que deba tener el material. En este sentido, se suele utilizar sustancias orgánicas con cavidades internas que permitan la captura selectiva de determinados contaminantes ya sea por afinidad química o por el tamaño específico de dichas cavidades.

J. Ma, et al (2019) en su estudio, realizó la síntesis de nanotubos de titanio funcionalizados con di-ciclohexano-18-crown-6 éter, dicho compuesto posee una cavidad con un tamaño entre 1,34 – 1,55 Å facilitando la captura selectiva del catión Sr^{+2} , el cual solubilizado en agua puede generar riesgos en la salud (32).

Catalizadores en reacciones de degradación de contaminantes

Los compuestos nitrados son altamente dañinos y representan uno de los principales contaminantes generados por la industria agroquímica y de textiles. En la actualidad se buscan el mayor número de alternativas para la degradación de estos componentes o en su defecto sus transformaciones químicas a otros compuestos menos nocivos. El uso de MNPs es una de las principales estrategias para la degradación de estas sustancias, teniendo en cuenta su aplicabilidad elevada como catalizadores heterogéneos. Básicamente, estos nanomateriales a través de sus altas áreas superficiales facilitan sitios activos que favorecen el desarrollo de reacciones químicas específicas disminuyendo la barrera energética de activación, permitiendo que ocurran en tiempos considerablemente menores (34).

Hasta ahora, una amplia variedad de NPs, incluido las de Au, ZnO, TiO₂, Fe, entre otras, se han utilizado con éxito para la degradación de colorantes. Recientemente se reportó la síntesis de FeNPs utilizando extracto acuoso de hojas de *Chlorophytum comosum* como agente reductor y estabilizante. Las NPs obtenidas fueron evaluadas como catalizador heterogéneo en la reacción de reducción del colorante naranja de metilo mediado por H₂O₂, logrando una eficiencia del 77% de degradación (35).

Por otro lado, se han reportado estudios donde se sintetizaron nanohilos de FePd funcionalizados con derivados anfífilos de la β-ciclodextrina, para su utilización como catalizador en la reacción de reducción de 4-nitrofenol mediada por NaBH₄ en medio acuoso (36). Los resultados evidenciados son bastante prometedores y representan una estrategia muy útil para la remediación ambiental.

Así como se mencionó anteriormente, existe un sin número más de aplicaciones en el campo de remediación ambiental por parte de estos nanomateriales. A continuación, se muestra un breve resumen de otras investigaciones relacionadas con esta temática:

Biomasa	Organismo	NPs	Tamaño (nm)	Aplicación Ambiental	Ref.
BACTERIA	<i>A. faecalis HCB2</i>	Fe	-	Remoción de contaminantes	45
	<i>Bacillus Pumilus</i> <i>Bacillus Paralicheniformis</i> <i>Sphingomonas paucimobilis</i>	Ag	4 - 20	Remoción de contaminantes	46
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ZnO	3,1	Adsorción	47
EXTRACTO DE PLANTAS	<i>Ocimum Sanctum</i>	Ni	12 - 36	Adsorción	48
	<i>Salvia Hydrangea</i>	Pd	10	Degradación / Catálisis	49
	<i>Aloe Vera</i>	Cu ₂ O	24 - 61	Degradación / Catálisis	50
HONGOS	<i>Manglicolous</i>	Fe ₂ O ₃	2 - 16	Adsorción	51
	<i>Aspergillus Niger L3</i> <i>Trichoderma Longibrachiatum</i> L2	Ag/ Au	7 - 52,5	Degradación	52
	<i>Aspergillus Niger BSC-1</i>	Fe ₃ O ₄	20 - 40	Adsorción	53
ALGAS	<i>Spirulina sp.</i>	ZnO	3,1	Degradación	54
	<i>Botryococcus Braunii</i>	Ag	40 - 90	Catálisis	55

Tabla 2

Resumen de aplicaciones de MNPs y OMNPs en remediación ambiental.

Conclusión

Actualmente, es clara la necesidad de encontrar nuevos métodos de síntesis más amigables con el medio ambiente para la obtención de nanoestructuras. Ya se han estudiado una elevada cantidad de extractos naturales que han funcionado con éxito en la síntesis de MNPs. Esta revisión pretende dar un panorama general actual acerca de la utilización de NPs obtenidas biológicamente en la descontaminación ambiental, evidenciando el elevado potencial de este tipo de materiales. Si bien la nanotecnología es un área prometedora, no hay que olvidar que aún se desconoce en gran medida el efecto que tienen estos sistemas, tanto en la salud humana como en otros organismos vivos, por lo que se deberá estudiar en mayor profundidad el impacto biológico que puedan producir. Teniendo en cuenta esto, aún queda mucho por explorar en la síntesis biogénica de MNPs.

Referencias Bibliográficas

1. Zhu, Y., Liu, X., Hu, Y., Wang, R., Chen, M., Wu, J., y col. Behavior, remediation effect and toxicity of nanomaterials in water environments. *Env. Res.*, (2019) 174, 54-60.
2. Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H., Kalaskar, M. G. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *J.D.D.S.T.* (2019) 53-101174.
3. Maheshwari, N., Atneriya, U. K., Tekade, M., Sharma, M. C., Elhissi, A., & Tekade, R. K. Biomaterials and Bionanotechnology. (2019).
4. Carmen, Z., & Daniel, S. Textile Organic Dyes – Characteristics, Polluting Effects and Separation/Elimination Procedures from Industrial Effluents – A Critical Overview. En *InTech eBooks*. (2012).
5. Croce, R., Cinà, F., Lombardo, A., Crispeyn, G., Cappelli, C. I., Vian, M., y col. Aquatic toxicity of several textile dye formulations: Acute and chronic assays with *Daphnia magna* and *Raphidocelis subcapitata*. *Ecotoxicology And Environmental Safety*, (2017) 144, 79-87.
6. Sudova, E., Machova, J., Svobodova, Z., & Vesely, T. Negative effects of malachite green and possibilities of its replacement in the treatment of fish eggs and fish: a review. *Veterinárni Medicina*, (2007) 52(12), 527-539.
7. Kato, Y., & Suzuki, M. Synthesis of Metal Nanoparticles by Microorganisms. *Crystals*, (2020) 10(7), 589.
8. Huang, J., Li, Q., Sun, D., Lu, Y., Su, Y., Yang, X., y col. Biosynthesis of silver and gold nanoparticles by novel sundried *Cinnamomum camphora* leaf. *Nanotechnology*, (2007) 18(10), 105104.
9. Ovais, M., Khalil, A. T., Islam, N. U., Ahmad, I., Ayaz, M., Saravanan, M., y col. Role of plant phytochemicals and microbial enzymes in biosynthesis of metallic nanoparticles. *Applied Microbiology And Biotechnology*, (2018) 102(16), 6799-6814.
10. Garg, K. K., Jain, D., Rajpurohit, D., Kushwaha, H. S., Daima, H. K., Stephen, B. J., y col. Agricultural Significance of Silica Nanoparticles Synthesized from a Silica Solubilizing Bacteria. *Comments On Inorganic Chemistry*, (2021) 42(4), 209-225.
11. Nie, P., Zhao, Y., & Xu, H. Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review. *Ecotoxicology And Environmental Safety*, (2023) 253, 114636.
12. Jain, D., Kour, R., Bhojiya, A. A., Meena, R. H., Singh, A., Mohanty, S. R., y col. Zinc tolerant plant growth promoting bacteria alleviates phytotoxic effects of zinc on maize through zinc immobilization. *Scientific Reports*, (2020) 10(1).
13. Singh, D., Jain, D., Rajpurohit, D., Jat, G., Kushwaha, H. S., Singh, A., y col. Bacteria assisted green synthesis of copper oxide nanoparticles and their potential applications as antimicrobial agents and plant growth stimulants. *Frontiers In Chemistry*, (2023) 11.
14. Priyadarshini, E., Priyadarshini, S. S., Cousins, B. G., & Pradhan, N. Metal-Fungus interaction: Review on cellular processes underlying heavy metal detoxification and synthesis of metal nanoparticles. *Chemosphere*, (2021) 274, 129976.
15. Altammar, K. A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers In Microbiology*, (2023) 14.
16. Pantidos, N. Biological Synthesis of Metallic Nanoparticles by Bacteria, Fungi and Plants. *Journal Of Nanomedicine & Nanotechnology*, (2014) 05(05).
17. Das, V. L., Thomas, R., Varghese, R. T., Soniya, E. V., Mathew, J., & Radhakrishnan, E. K. Extracellular synthesis of silver nanoparticles by the *Bacillus* strain CS 11 isolated from industrialized area. *3 Biotech*, (2013) 4(2), 121-126.
18. Shu, M., He, F., Li, Z., Zhu, X., Ma, Y., Zhou, Z., Yang, Z., Gao, F., & Zeng, M. (2020). Biosynthesis and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Using Yeast Extract as Reducing and Capping Agents. *Nanoscale Research Letters*, 15(1).
19. Fawcett, D., Verduin, J. J., Shah, M., Sharma, S. B., & Poinern, G. E. J. (2017). A Review of Current Research into the Biogenic Synthesis of Metal and Metal Oxide Nanoparticles via Marine Algae and Seagrasses. *Journal Of Nanoscience*, (2017), 1-15.
20. Khan, A. U., Khan, M., Malik, N., Cho, M. H., & Khan, M. M. Recent progress of algae and blue-green algae-assisted synthesis of gold nanoparticles for various applications. *Bioprocess And Biosystems Engineering*, (2018) 42(1), 1-15.
21. Senthilkumar, P., Surendran, L., Sudhagar, B., & Kumar, D. S. R. S. Facile green synthesis of gold nanoparticles from marine algae *Gelidium acerosa* and evaluation of its biological Potential. *SN Applied Sciences*, (2019) 1(4).

22. Alghuthaymi, M. A., Rajkuberan, C., Santhiya, T., Krejcar, O., Kuča, K., Periakaruppan, R., & Prabukumar, S. Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using *Polianthes tuberosa* L. Floral Extract. *Plants*, (2021) 10(11), 2370.
23. Shamsuddin, M., & Nordin, N. R. Biosynthesis of copper(II) oxide nanoparticles using *Murayya koenigii* aqueous leaf extract and its catalytic activity in 4-nitrophenol reduction. *Malaysian Journal Of Fundamental And Applied Sciences*, (2019) 15(2), 218-224.
24. Amer, M., & Awwad, A. Green Synthesis of Copper Nanoparticles by Citrus Limon Fruits Extract, Characterization and Antibacterial Activity. *Chemistry International*, (2021) 7(1) 1-8.
25. Ally, N., & Gumbi, B. A review on metal nanoparticles as nano-sensors for environmental detection of emerging contaminants. *Mater. Today* (2023).
26. De Jesus, R. A., De Assis, G. C., De Oliveira, R. J., Costa, J. A. S., Da Silva, C. M. P., Bilal, M., Iqbal, H. M., Ferreira, L. F. R., & Figueiredo, R. T. Environmental remediation potentialities of metal and metal oxide nanoparticles: Mechanistic biosynthesis, influencing factors, and application standpoint. *Environ. Technol. & Inno.* (2021), 24, 101851.
27. Das, P. K., Mohanty, C., Purohit, G. K., Mishra, S., & Palo, S. Nanoparticle assisted environmental remediation: Applications, toxicological implications and recommendations for a sustainable environment. *Environ. Nanotechnol. Monit. & Manag.* (2022), 18, 100679.
28. Proposito, P., Burratti, L., & Venditti, I. Silver Nanoparticles as Colorimetric Sensors for Water Pollutants. *Chemosensors* (2020), 8(2), 26.
29. Wu, A., Zhao, X., Wang, J., Tang, Z., Zhao, T., Niu, L., Yu, W., Yang, C., Fang, M., Lv, H., Liu, S., & Wu, F. Application of solid-phase extraction based on magnetic nanoparticle adsorbents for the analysis of selected persistent organic pollutants in environmental water: A review of recent advances. *Crit. Rev. In Environ. Sci. And Technol.* (2020), 51(1), 44-112.
30. Fu, Y., Yin, Z., Qin, L., Huang, D., Yi, H., Liu, X., Liu, S., Zhang, M., Li, B., Li, L., Wang, W., Zhou, X., Li, Y., Zeng, G., & Lai, C. Recent progress of noble metals with tailored features in catalytic oxidation for organic pollutants degradation. *J. Hazard. Mat.* (2022), 422, 126950.
31. Baral, T., Datta, C., & Das, S. Cu Nanoparticle-Based Solution and Paper Strips for Colorimetric and Visual Detection of Heavy Metal Ions. *ACS Omega* (2022), 7(42), 37279-37285.
32. Memon, R., Memon, A. A., Sherazi, S. T. H., Sirajuddin, S., Balouch, A., Shah, M. R., Mahesar, S. A., Rajar, K., & Agheem, M. H. Application of synthesized copper nanoparticles using aqueous extract of *Ziziphus mauritiana* L. leaves as a colorimetric sensor for the detection of Ag⁺. *Turk. J. Chem.* (2020), 44(5), 1376-1385.
33. Ma, J., Zhang, Y., Ouyang, J., Wu, X., Luo, J., Liu, S., & Gong, X. A facile preparation of dicyclohexano-18-crown-6 ether impregnated titanate nanotubes for strontium removal from acidic solution. *Solid State Sci.* (2019), 90, 49-55.
34. Herrera, E., Aprea, M. S., Riva, J. S., Silva, O. F., Bercoff, P. G., & Granados, A. FePd nanowires modified with cyclodextrin. Characterization and catalytic properties evaluated by a model reduction reaction. *Appl. Surf. Sci.* (2020), 529, 147029.
35. Ardakani, L. S., Alimardani, V., Tamaddon, A. M., Amani, A. M., & Taghizadeh, S. Green synthesis of iron-based nanoparticles using *Chlorophytum comosum* leaf extract: methyl orange dye degradation and antimicrobial properties. *Heliyon* (2021), 7(2), e06159.
36. Herrera, E., Riva, J., Aprea, S., Silva, O. F., Bercoff, P. G., & Granados, A. M. FePd nanowires modified with cyclodextrin as improved catalysts: effect of the alloy composition on colloidal stability and catalytic capacity. *Catal. Sci. & Technol.* (2022), 12(9), 2962-2971.
37. Ali, F.T., El-Sheikh, H.H., El-Hady, M. M., Elaasser, M. M., El-Agamy, D. M. Silver Nanoparticles Synthesized by *Penicillium citreonigrum* and *Fusarium moniliforme* Isolated from El-Sharkia, Egypt. *International Journal of Scientific & Engineering Research.* (2014), 5(14), 181-192.
38. Bhatnagar, S., Kobori, T., Ganesh, D., Ogawa, K., Aoyagi, H. Biosynthesis of Silver Nanoparticles Mediated by Extracellular Pigment from *Talaromyces purpurogenus* and Their Biomedical Applications. *Nanomaterials.* (2019), 9(7), 1042.
39. Kupryashina, M. A., Vetchinkina, E. P., Burov, A. M., Ponomareva, E. G., Nikitina, V. E. Biosynthesis of gold nanoparticles by *Azospirillum brasilense*. *Microbiology.* (2013), 82, 833-840.
40. Prakash D, Mahale V, Bankar A, Nakwani N, Mahale V, Prakash D. Biosynthesis of colloidal gold nanoparticles by *Streptomyces* sp. NK52 and its anti-lipid peroxidation activity. *Indian J Exp Biol.* (2013), 51(11), 969-972.
41. Yeary, L. W., Moon, J. W., Love, L. J., Thompson, J. R., Rawn, Phelps, T. J. Magnetic properties of biosynthesized magnetite nanoparticles. *IEEE Transactions on Magnetics.* (2005), 41(12), 4384-4389.
42. Martins, M., Mourato, C., Sanches, S., Noronha, J. P., Barreto Crespo, M. T., Pereira, I. A. C. Biogenic platinum and palladium nanoparticles as new catalysts for the removal of pharmaceutical compounds. *Water Research.* (2017), 108, 160-168.
43. Abboud, Y., Saffaj, T., Chagraoui, A., El Bouari, A., Brouzi, K., Tanane, O., Ihsane, B. Biosynthesis, characterization and antimicrobial activity of copper oxide nanoparticles (CONPs) produced using brown alga extract (*Bifurcaria bifurcata*). *Applied Nanoscience.* (2014), 4, 571-576.
44. Azizi, S., Ahmad, M. B., Namvar, F., Mohamad, R. Green biosynthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles using brown marine macroalga *Sargassum muticum* aqueous extract. *Materials Letters.* (2014), 116, 275-277.
45. Nkosinathi, DG, Albertus, BK, Jabulani, SSE et al. Biosynthesis, Characterization, and Application of Iron Nanoparticles: in Dye Removal and as Antimicrobial Agent. *Water, Air & Soil Pollut* 231, 130 (2020).
46. Allam, NG, Ismail, GA, El-Gemizy, WM et al. Biosynthesis of silver nanoparticles by cell-free extracts from some bacteria species for dye removal from wastewater. *Biotechnol Lett* 41, 379–389 (2019).

47. Debnath, B., et al. The effective adsorption of tetracycline onto zirconia nanoparticles synthesized by novel microbial green technology. *J. Environ. Manage.*, Volume 261,2020,110235.
48. Pandian, Ch., Palanivel, R., Dhananasekaran, S., Green synthesis of nickel nanoparticles using *Ocimum Sanctum* and their application in dye and pollutant adsorption. *Chin. J. Chem. Eng.*, Volume 23, 2015, 1307-1315.
49. Khodadadi, B., Bordbar, M., Nasrollahzadeh, M., Green synthesis of Pd nanoparticles at Apricot kernel shell substrate using *Salvia Hydrangea* extract: Catalytic activity for reduction of organic dyes. *J. Colloid. Interface Sci.*, Volume 490, 2017, Pages 1-10.
50. Kerour, A., Boudjadar, S., Bourzami, R., Allouche, B., Eco-friendly synthesis of cuprous oxide (Cu₂O) nanoparticles and improvement of their solar photocatalytic activities. *J. Solid. State Chem.*, Volume 263, 2018, Pages 79-83.
51. Mahanty, S., et al., Mycosynthesis of iron oxide nanoparticles using manglicolous fungi isolated from Indian sundarbans and its application for the treatment of chromium containing solution: Synthesis, adsorption isotherm, kinetics and thermodynamics study, *Environ. Nanotechnol. Monit. & Manage.*, Volume 12, 2019, 100276.
52. Elegbede, JA. , Lateef, A. , Azeez, MA. , et al. Silver – gold alloy nanoparticles biofabricated by fungal xylanases exhibited potent biomedical and catalytic activities. *Biotechnol. Progress* . 2019 ; 35 :e2829.
53. Chatterjee, S., Mahanty, S., Das, P., Chaudhuri, P., Das, S., Biofabrication of iron oxide nanoparticles using manglicolous fungus *Aspergillus niger* BSC-1 and removal of Cr(VI) from aqueous solution, *J. Chem. Eng.*, Volume 385, 2020, 123790.
54. Bhattacharya, P., Mukherjee, D., Deb, N., Swarnakar, S., Aneerjee, S., Application of green synthesized ZnO nanoparticles coated ceramic ultrafiltration membrane for remediation of pharmaceutical components from synthetic water: Reusability assay of treated water on seed germination. *J. Environ. Chem. Eng.*, Volume 8, 2020, 103803.
55. Arya, A., Mishra, V., Chundawat, T. S., Green synthesis of silver nanoparticles from green algae (*Botryococcus braunii*) and its catalytic behavior for the synthesis of benzimidazoles, *Chem. Data Collect.*, Volume 20, 2019, 100190.

Para citación de este artículo: AHUMADA, Richard R; FORESI, Martina; GRANADOS, Alejandro M. (2024) "Biosíntesis de nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos. Aplicación en remediación ambiental", en *Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15 Pp. 52-62 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.*



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Construyendo tecnologías populares desde las comunidades

Autores: ORTIZ, Brisa A.¹; DÍAZ, Lilo¹; GUZMÁN, Soledad B.¹; RAMÍREZ, Agosto¹; GUZMÁN, Mariana D.L.¹; CAPDEVILA, Flavia A¹; MONGE, Verónica A.¹; CARDOZO, Silvia N.¹; ROSETTI, Carla M.¹; NIETO, Paula S.^{1 2 3}; Asamblea Campo de la Ribera.

Filiación Institucional: ¹ Asamblea Barrial Campo de la Ribera. Encuentro de Organizaciones- UTEP. ² Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Teórica y Computacional. Córdoba, Argentina.

³ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Matemática Astronomía Física y Computación. Instituto de Física Enrique Gaviola. IFEG-CONICET. Córdoba, Argentina

Contacto: paula.nieto@unc.edu.ar

La Escuelita_Tec es un espacio popular de apropiación y producción de tecnologías, con dos ejes de trabajo: la alfabetización-circulación de saberes sobre tecnologías y el acceso a la conectividad. En este artículo comentamos nuestra experiencia de construcción de soberanía tecnológica desde comunidades y territorios históricamente excluidos.

Una escuela de tecnología popular

La Escuela Popular de Apropiación y Producción Tecnológica Digital (Escuelita_Tec) es un espacio dentro de la Asamblea barrial Campo de la Ribera. En cursiva y entre comillas presentamos textos que corresponden a reflexiones de participantes de la Asamblea, en diferentes instancias de reunión, registradas y transcritas parcialmente para este artículo:

"Somos un grupo de vecinas de Campo de la Ribera y Villa Inés, dos barrios de la zona este de la ciudad de Córdoba, que hace más de diez años trabajamos comunitariamente para garantizar copas de leche y comedor, apoyo escolar, espacios recreativos para niños y jóvenes, círculos de acompañamiento a mujeres y disidencias, espacios de promoción de la salud comunitaria, cuadrillas de construcción, cooperativas de mantenimiento y limpieza de espacios verdes y espacios públicos y cooperativa textil. En los últimos años, se ha comenzado a desarrollar un espacio de apropiación y construcción tecnológica popular, la Escuelita_tec. Todos estos espacios comunitarios se organizan en una asamblea barrial, en el salón comunitario de Campo de la Ribera, y formamos parte de la organización social Encuentro de Organizaciones-UTEP."

Las primeras acciones que impulsaron la formación de la Escuelita_Tec se dan en 2019 y estuvieron ligadas a conseguir donaciones de computadoras viejas, a veces rotas, para arreglarlas y darle un uso en la Asamblea. En el año 2020 se conforma el espacio de forma permanente por la necesidad de las vecinas de la zona de acceder a internet y dispositivos digitales, principalmente durante la pandemia por COVID_19:

"El contexto de pandemia nos hizo más evidente que nuestra vida está ligada como en redes y se sostiene desde los trabajos comunitarios que ya veníamos desarrollando desde hace mucho y que confinarlos en nuestras casas no era del todo posible, pues si eso sucedía muchas familias se quedaban sin el sostén que desde la comunidad supimos construir, ahí donde ni el Estado ni las empresas llegan. Así, mientras nos juntábamos a cocinar para sostener el comedor comunitario nos compartimos los problemas asociados al escaso o nulo acceso a las computadoras, teléfonos y al internet y así fuimos siendo cada vez más conscientes de la necesidad de organizarnos para acceder a estos derechos humanos. Como tenemos una historia en pensar y practicar las actividades y los trabajos desde la comunidad, en asambleas y reuniones donde hacemos acuerdos colectivamente y solidariamente, nos pareció que la forma de garantizar el acceso a las tecnologías y al internet tenía que tener esa misma naturaleza, la comunitaria."

Ejes de trabajo

La Escuelita_Tec trabaja sobre dos ejes que entendemos como un camino en la construcción de soberanía tecnológica. Uno de ellos es un espacio de alfabetización y apropiación de tecnologías digitales, donde se comparten saberes sobre hardware, software e internet, se realizan actividades de reparación de dispositivos electrónicos-digitales, capacitaciones en programación y circulan reflexiones sobre las tecnologías (Figura 1):

¿Qué es la tecnología para nosotras?

-S: *La tecnología para mí es una herramienta que nos sirve para un montón de cosas, una herramienta que la usamos para todo, para trabajar, estudiar, la vida cotidiana. Y es muy necesaria. Bah, la vimos necesaria ahora en este último tiempo de pandemia. Porque como les dije, antes sí me preguntaban de tecnología quizá no lo veía tan necesario como ahora. Así que creemos que ahora sí, es una herramienta fundamental para la vida cotidiana de todos y todas.*

¿Somos consumidores o productores de tecnologías?

-S: *[...] Acá en el barrio somos consumidores y productores de tecnología. Mucha gente que es cartonera, que está en la calle, se encuentra siempre, o teles o heladeras [...] esas cosas y llega a la casa y hace para arreglarlas. Entonces está produciendo. Cuántos de nosotros, de acá de este grupo de tecnología, hemos conseguido un mouse de allá, un monitor, y lo hemos hecho andar. Entonces estamos produciendo."*

¿Se imaginan que podamos ser productores de tecnologías digitales?

- S: *De poder, podemos...*

- P: *¿Serviría algo así?*

- S: *Sí, claro. La tecnología para nuestro espacio (apoyo escolar) y el uso que le podemos dar, es un montón. Ya desde audios, para hacer propaganda, enviar en grupos, para que vengan lxs chicxs, hasta un programa. Si todos tenemos una computadora, acceso, con los chicxs que vienen podríamos hacer un aula en la compu y ahí tener tareas...*

- P: *Como un aula virtual*

- S: *Sí, un aula virtual. Es lo que se está usando generalmente ahora en los colegios, con la pandemia. Aulas virtuales. Y estaría bueno que los chicxs vean. Está bien, acá no, en los colegios de la zona, no han generado aulas virtuales.*

- B: *Te mandan muchos pdf por el teléfono.*

- M: *Pdfs y cuando estábamos más en pandemia eran sesiones de zoom.*

- A: *Claro, bueno, pero ahí es contradictorio porque la virtualidad le sirve solamente a las personas que pueden acceder a tener el beneficio del wifi, o tener una computadora o un celular con muchos datos.*

- M: *Si si si, en ese caso también renegamos todos los que fuimos alumnos porque necesitábamos,*

tener clases virtuales, o tener al día las aplicaciones, para todo lo que sería los pdf, toda la información que nos daban lxs profes. Y para eso teníamos que rebuscarlos. Ir a la casa de un tío, de un amigo y que tenga wifi y vas y le tenes que pedir la contraseña...

- **M:** O al igual que necesitar tener un teléfono, si te mandan el pdf o la tarea..

- **B:** Si o una compu, para entrar a las clases por zoom..

- **M:** Si, y no todxs llegamos a conseguir eso...

- **A:** Para mi la virtualidad es una cagada, porque lamentablemente no aprendes lo mismo que estando en el salón de clase, con el docente, ya sea del secundario o de la facu, esté explicando lo que te hace falta para aprender...

- **S:** Y aparte de eso.. en nuestro barrio, nuestra zona, que es una zona roja para todos los servicios, fue muy difícil, muy difícil al comienzo de la pandemia. Porque acá no teníamos directamente acceso a internet, teníamos datos del teléfono. Y es eso, a mi me ha tocado irme a otro barrio a la casa de mi tío, para poder estar en clase. Hasta que pudimos tener la oportunidad de que venga un proveedor que fue el primero que ha entrado acá al barrio..

- **A:** Bueno pero ahí no todos accedían a tener el servicio de internet en su casa..

- **S:** Claro, si si, no digo que todos podíamos acceder..

- **M:** No todos contábamos con la posibilidad.

- **L:** Antes ni siquiera estaba la posibilidad del servicio.

- **S:** Claro, eso digo.

- **A:** Bueno, está bien, fue una de las empresas de internet que llegaron a nuestro barrio denominada zona roja. Fueron muy pocas las personas que logramos tener acceso a internet...

¿Observan que esta necesidad se presentó más urgente con la pandemia?

- **S:** Claro, porque si no tenias internet, como te llegaba la tarea, como tenías las clases virtuales[...] en la pandemia estalló todo eso. Y las empresas se aprovecharon de eso también, ¿no? Aprovecharon la demanda...

- **M:** Al igual que las compras de celulares, también, porque tenías que estar en tu casa, tenías que tener un teléfono

- **A:** Y haciendo hincapié de lo que acaba de decir la compañera: un abono individual al principio de la pandemia lo pagábamos 1500 pesos y ahora (1 año después) se duplicó el valor de tener internet en el celular.



Figura 1.

Instancia de reflexión colectiva sobre tecnologías. Registro de una instancia de reunión con compañeras del espacio de apoyo escolar donde reflexionamos sobre nuestros vínculos con las tecnologías. La conversación fue registrada a través de audios y son transcritas parcialmente para este artículo.

El segundo eje de trabajo es un plan vecinal, popular y comunitario para ofrecer internet a los vecinos de la zona:

"En zonas urbanas, los barrios populares son "islas" donde la conectividad no se ha garantizado. Pensamos que esta exclusión es una dimensión más de las múltiples tramas de precariedad histórica que los gobiernos y el mercado nos imponen. Nuestra situación socioeconómica no nos permite pagar los precios que las empresas estipulan, nuestros territorios no han resultado rentables para las empresas proveedoras comerciales, donde la lógica es extraer la máxima ganancia. Porque en las ciudades, la infraestructura de acceso a internet está cerca, en barrios vecinos, no es tan costoso extenderlas y es imaginable que con estímulo del Estado llegasen a nuestros territorios. Pero, aun así, garantizar este derecho no ha sido una prioridad, lo cual nos ha puesto históricamente en desventaja."

@ divulga

En el contexto de la pandemia garantizar la conexión a internet se volvió una prioridad: a través de internet se posibilitaba el acceso a otros derechos humanos básicos (educación, salud, trabajo, recreación). Por eso surgió una solución desde la Escuelita_Tec: desde un primer momento pensamos en el acceso a través de una red comunitaria de internet. Estas son redes digitales descentralizadas, distribuidas y autogestionadas por personas que se organizan, sin fin de lucro, para resolver su propia situación de conectividad, ejerciendo su Derecho a la Comunicación.

"Estamos cansadas de que nuestros derechos sean postergados y ese ha sido el impulso para comenzar a pensar la conectividad a través de redes comunitarias de internet, organizadas por nosotras mismas, para garantizarnos ese acceso a través de la organización comunitaria, como también lo hacemos en otras dimensiones de la vida."

El acceso comunitario a internet es, para muchos territorios, la única posibilidad de garantizar ese derecho, a la vez que implica un intercambio entre personas con una lógica diferente a la mercantil. Las redes comunitarias de internet permiten la autoprestación de servicios de telecomunicaciones en las propias comunidades, lo que impulsa a la formación técnica de vecinas y vecinos. Es una forma de saldar las brechas sociales de conocimiento y acceso al mismo tiempo; pasar de ser meros consumidores a transitar un camino hacia ser productores de internet.

La asociación civil Altermundi viene impulsando el crecimiento de Redes Comunitarias de Internet: diseñaron y produjeron el 'Libre Router', un router hecho con tecnología libre y abierta, especialmente pensado para desplegar estas redes:

"Un momento importante fue cuando nos contactamos con lxs compañerxs de Altermundi, una organización social de Córdoba que hace más de diez años viene desarrollando las redes comunitarias digitales y de internet, que vienen caminando experiencias hermosas en el camino a la soberanía tecnológica comunitaria y que además acompañan solidariamente los procesos de otras comunidades con los mismos intereses, tanto en el ámbito rural como en el de ciudades, en toda Argentina, Latinoamérica y el mundo. El recorrido de las compañeras de Altermundi ha sido importantísimo para visibilizar que otras formas de acceso a la tecnología y al internet son posibles, donde el centro sean las necesidades locales de las comunidades y no el lucro, donde las mismas vecinas y vecinos pueden tomar decisiones en sus relaciones con la tecnología y la comunicación, además de capacitarnos en esas temáticas y pensarlas como trabajos comunitarios que sostienen nuestras vidas."

Relación entre las estrategias comunitarias y el Estado

“La estrategia política de organización comunitaria, sin fines de lucro que tenemos muchas organizaciones sociales es muy distinta a las lógicas comerciales, privadas, con fines de lucro. Y muchas veces las políticas Estatales contemplan solamente la lógica privada, individual y mercantil y no generan herramientas que acompañen y potencien los espacios con estrategias de gestión comunitario de lo público, o las herramientas Estatales quedan cortas para pensar en clave de la organización comunitaria”

En ese sentido, Altermundi viene desarrollando dos estrategias de trabajo que nos interesa resaltar. Una es en relación con la inclusión de las redes comunitarias dentro del ecosistema de prestadores y proveedores de internet. Fruto de esa lucha, en 2018, a través de la Resolución 4958 de ENACOM (1), se crea la Licencia VARC por Servicio de Valor Agregado - Acceso a Internet, Titulares de Redes Comunitarias.

Esta licencia reconoce a las redes comunitarias como prestadoras de internet sin fines de lucro. La incidencia de las redes comunitarias de internet en las políticas públicas estatales fue creciendo y en el año 2020 el Estado Nacional a través de la Subdirección de Proyectos Especiales del ENACOM, posibilitaron un avance estratégico, importante, con dos programas: Barrios Populares (2) y Roberto Arias (3), declarados de interés público por la Honorable Cámara de Diputados de la Nación (4).

"Entendemos que los nuevos pliegos aprobados por ENACOM son un paso en el reconocimiento de las soluciones comunitarias que producimos nosotras mismas, aunque aún quedan puntos que podrían reversearse para facilitar aún más el desarrollo de las redes comunitarias digitales en los barrios populares. De todas formas, no dejamos de reconocer que estas oportunidades son de suma importancia porque se abre la posibilidad de que en el territorio digital puedan convivir distintas posibilidades de acceso, gestión y producción de la conectividad que constituye un derecho humano básico. Esperamos que las políticas públicas prioricen el trabajo y las iniciativas que la comunidad local organizada propone y que no ocurra la exclusión de aquellas iniciativas con menos recursos (las corporaciones y empresas por sobre la comunidad local organizada). Estas experiencias que estamos caminando nos permiten a su vez dar la discusión sobre lo que significa democratizar el acceso a internet: para nosotras no significa solamente que todxs podamos decidir si conectarnos o no, también significa elegir y decidir cómo hacerlo y para qué. Es también tomar dimensión de que las tecnologías no son neutrales y la materialidad del 'cómo acceder' a ellas es parte de nuestro derecho a expresar nuestro deseo de cómo queremos habitar nuestros territorios."

La otra estrategia de trabajo de Altermundi son los espacios de formación llamados "El Semillero" (5). Gracias a ese espacio la Escuelita_tec y otras 14 comunidades del país participaron en formaciones en telecomunicaciones de forma pedagógica y situada, alentaron los proyectos de redes comunitarias locales y apoyaron económicamente a todas las comunidades, diversas en realidades materiales, formas de organización e historia. Ese apoyo económico posibilitó que a finales del año 2022 la Escuelita_tec pudiera desplegar una pequeña red comunitaria barrial (Figura 2).



Figura 2.

Instalación de un Libre Router en la casa de una vecina de Campo de la Ribera. Gracias al espacio "El semillero" de Altermundi, la Escuelita_tec y otras 14 comunidades del país participaron de formaciones en telecomunicaciones de forma pedagógica y situada, y accedieron a un apoyo económico que posibilitó el despliegue de una pequeña red comunitaria barrial.

En Marzo del 2023 la Escuelita_tec presentó formalmente ante el ENACOM el proyecto de red comunitaria para la Asamblea Campo de la Ribera, en articulación con el Espacio para la Memoria, Promoción y Defensa de los DDHH Campo de la Ribera y junto a la radio comunitaria la quinta pata y la biblioteca popular Julio Cortazar. El proyecto contempla desplegar una red comunitaria piloto, en 30 hogares de Villa Inés y Campo de la Ribera, conectadas con El espacio de la Memoria, y con la UNC, donde convergen distintos mayoristas de internet y entre ellos la red federal de fibra óptica (REFEFO) de ARSAT. El enlace con la UNC posibilita además que los barrios populares Campo de la Ribera y Villa Ines reciban el internet ocioso de la universidad, fortaleciendo y extendiendo los lazos solidarios entre la UNC y las comunidades de la sociedad cordobesa:

"eso nos llenó de orgullo en algún punto porque sin tener conocimientos técnicos que se estudian en las facultades, en las universidades pero sí relacionándonos con personas que sí tienen esas posibilidades, fuimos capaces de armar el proyecto que era muy complejo en el sentido de entender qué necesitábamos para poder hacerlo, qué implicaba una red troncal, qué implicaba hacer una red de acceso, fue muy interesante, muy estimulante desde lo pedagógico y desde la posibilidad de entender sobre estos conocimientos, achicar la brecha de conocimiento sobre estas temáticas".

En septiembre de 2023 el ENACOM aprobó el proyecto Roberto Arias de la Escuelita_tec (6) y en diciembre se logró concretar el primer desembolso del financiamiento otorgado, lo que permitió

comprar las antenas para la conexión troncal y una torre, que se instaló en el Espacio de la memoria (Figura 3), donde se colocarán las antenas troncales.



Figura 3.

Instalación de una torre en el Espacio para la Memoria, Promoción y Defensa de los DDHH Campo de la Ribera. En diciembre de 2023 se logró concretar el primer desembolso del financiamiento Roberto Arias otorgado por el ENACOM. Esta torre permitirá instalar antenas para la conexión troncal.

Reflexiones finales y proyecciones

Nuestro trabajo se enmarca en una trama de experiencias similares en Argentina recientemente caracterizadas desde sus dimensiones políticas, jurídicas, económicas y vivenciales (7). Destacamos la co-evolución e interdependencia construida entre dichas comunidades, con quienes crecimos evocando la memoria de ayuda mutua, encarnada en nuestros cuerpos-territorios, dignificados a través del cuidado colectivo de la vida. Este entramado ha generado experiencias de intervención política, fuera y dentro del Estado, que también constituyen memorias de poder popular latentes y accesibles para nuevas generaciones. Habitar experiencias territoriales de gestión de lo común implica practicar formas vinculares nuevas con las tecnologías, el ambiente, entre comunidades, con el Estado y con el mercado.

Las redes comunitarias de internet y los espacios de alfabetización y producción tecnológica populares son una respuesta a una realidad de exclusión creciente en el derecho humano de acceso a la conectividad. Contribuyen a saldar la brecha digital interseccional (género, clase, edad y etnia), eufemismo (8) extendido para nombrar a las desigualdades producidas por la configuración histórica entre actores del mercado y políticas estatales tradicionales. Dicha configuración ha impuesto un límite práctico al acceso a derechos en ciertos territorios. La organización comunitaria brinda solución a problemas que dicha configuración no resuelve, demostrando voluntad de participación ciudadana, deseo de producir políticas públicas desde la complejidad de los territorios, y factibilidad efectiva de dichas propuestas plebeyas. Constituyen experiencias de construcción de nuevas institucionalidades en las telecomunicaciones.

En este devenir nos hemos encontrado con algunos desafíos que queremos comentar brevemente. En primer lugar, fue y sigue siendo laborioso co-producir acercamientos de las vecinas a proyectos relacionados con la producción y autogestión de tecnologías. Si bien la curiosidad y el interés es explícito e inmediato, las desigualdades en el acceso a saberes técnicos y al capital necesario para consolidar los espacios de trabajo, impone una limitación en el entusiasmo y participación, sobre todo de personas adultas. La otra cara de esta dificultad es el sostenimiento de grupos de trabajo estables en el tiempo dada la situación crítica de precariedad económica y social, más aún en momentos de crisis y ajuste por parte del Estado-Mercado. El tiempo nos es expropiado y dirigido a la constante necesidad de reproducción básica de la vida, cada vez más desvalorizada y difícil de sostener. Para nosotras ha sido clave la fortaleza de la red de vínculos que hemos construido históricamente, más allá de este proyecto puntual. Otro desafío ha sido encontrar una interfase entre los tiempos y rigideces administrativas del Estado con nuestras prácticas y realidades comunitarias. Como mencionamos, las políticas estatales ofrecen más herramientas para acompañar la lógica privada, individual y mercantil, que son sectores que en general tienen además más posibilidades materiales para sostenerse en el tiempo. Por ello, resulta fundamental que el Estado incentive, acompañe, potencie y financie a la diversidad de prestadores y proveedores de internet, especialmente las opciones solidarias y sin fines de lucro. En Argentina el mercado de internet se encuentra particularmente concentrado. Cuatro empresas acumulan el 80% de las conexiones de banda ancha y entre ellas sólo una concentra el 46% (9). Esta acumulación, tradicionalmente presentada como natural, en la práctica inyecta sentido al marco legal Estatal, produciéndose una retroalimentación generadora de monopolios. La adversidad estructural que se impone con esta dinámica sobre ciertos territorios profundiza las desigualdades y por lo tanto, condiciona la competencia con las opciones monopólicas. Por ello destacamos el trabajo de la sub-secretaría de proyectos especiales del ENACOM (7), quienes, a contrapelo de las dinámicas tradicionales, habilitó escucha a las comunidades de barrios populares, rurales y de pueblos originarios y junto a ellas trazaron un camino estratégico a profundizar.

Invitamos a la comunidad universitaria a apoyar iniciativas que garanticen los derechos humanos básicos universales, entre ellos acceso a la conectividad, objetivo clave de la Universidad hacia la sociedad, de la cual es parte y para la cual trabaja.

Agradecimientos

A la Dra. Ana Basso por la lectura y los comentarios.

Referencias Bibliográficas

1. Licenciatarias con registro para la prestación del Servicio de Valor Agregado- Acceso a Internet, Titulares de Redes Comunitarias, el acrónimo VARC, Resolución 4958/18 de ENACOM (2018/ 15/ 08). Argentina.gov.ar. <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-4958-2018-313590/texto>
2. Programa para el desarrollo de infraestructura para internet destinado a villas y asentamientos, Resolución 726 / 2020 de ENACOM (2020/ 30/06). Argentina.gov.ar. <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-726-2020-339559/texto>
3. Programa para el desarrollo de Infraestructura de internet a través de Redes Comunitarias 'Roberto Arias', Resolución 799 / 2021 de ENACOM (2021/11/06). Argentina.gov.ar. <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-799-2021-351604/texto>
4. Declaración de interés de la HCDN a las redes comunitarias de internet, como organizaciones de autoprestación de servicios tic sin fin de lucro, y al programa "Roberto Arias" desplegado por el ENACOM, expediente 3872-D-2022 OD 220. (2022/02/08). hcdn.gov.ar <https://www.hcdn.gov.ar/comisiones/permanentes/cceinformatica/proyecto.html?exp=3872-D-2022>
5. Asociación Civil Nodo Tau. (2022/10/09). La autogestión de redes de internet. enREDando. <https://www.enredando.org.ar/2022/09/10/relatoria-1/>
6. RESOL-2023-1254-APN-ENACOM#JGM 22/08/2023 ACTA 90, EX-2023-39404250- APN-SPE#ENACOM. (2023/22/08). boletinoficial.gob.ar <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/292942/20230828>
7. Vinelli, N et al (2023); Los Desconectados: Políticas públicas para el acceso a internet en barrios populares y parajes rurales. 1era edición, CABA: Mil Campanas. ISBN: 9789874841773.
8. Segura, M. S. (2021). No es una brecha. Desigualdades digitales y sociales en Argentina. Revista Eletrônica Internacional de Economia Política da Informação da Comunicação e da Cultura, 23(2), 190-208.
9. Piazza, A (2021); ¿Hay concentración en Internet en América Latina? El caso de Argentina. Observatorio Latinoamericano de Regulación de Medios y Convergencia (Observacom)/ Fundación Friedrich Ebert (FES) <https://www.observacom.org/wp-content/uploads/2021/05/Concentracion-en-Argentina-2021.pdf>

Para citación de este artículo: ORTIZ, Brisa A; DÍAZ, Lilo; GUZMÁN, Soledad B; RAMÍREZ, Augusto; GUZMÁN, Mariana D.L; CAPDEVILA, Flavia A; MONGE, Verónica A; CARDOZO, Silvia N; ROSETTI, Carla M; NIETO, Paula S; Asamblea Campo de la Ribera. (2024) "Construyendo tecnologías populares desde las comunidades", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 63-71 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

La inteligencia artificial revoluciona la reproducción asistida

Autores: PICINATO, Ana Clara ^{1 2}; SACUR SILVESTRE, Ana P. ²; ANDUAGA MARCHETTI, Iván²; FERNANDEZ, Elmer ^{3 4}; MARTINELLI, Marisa^{1 5}

Filiación Institucional: ¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica. Córdoba, Argentina. ² Embryoxite. ³ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. ⁴ Fundación Para el Progreso de la Medicina - CONICET ⁵. IPQA-CONICET. Córdoba, Argentina.

Contacto: anapicinato@mi.unc.edu.ar

Millones de personas alrededor del mundo padecen infertilidad. Actualmente, los tratamientos de reproducción asistida cuentan con métodos de selección embrionaria que están lejos de ser perfectos. Las metodologías "ómicas" y la inteligencia artificial, podrían mejorar la precisión y aumentar la tasa de éxito, optimizando los tratamientos de infertilidad.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que 186 millones de personas alrededor del mundo padecen infertilidad, una condición que puede afectar al sistema reproductor masculino, femenino o deberse a una combinación de ambos. La infertilidad primaria es la incapacidad de lograr un embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales sin protección, mientras que, la infertilidad secundaria se refiere a no poder conseguir un segundo embarazo después de una concepción previa (1). Por otra parte, cada vez son más las parejas homoparentales o personas solteras que desean ser madres y padres.

La infertilidad tiene importantes repercusiones negativas en la vida de las parejas infértiles, el no poder cumplir con la ilusión de tener un bebé puede causar mucha angustia, estigmatización, dificultades económicas y afectar su bienestar mental y psicosocial. Todos los seres humanos tienen el derecho a gozar del grado máximo de salud física y mental que se pueda lograr (1). Además, las personas tienen la libertad de decidir el número de hijos que desean tener, el momento de tenerlos y el intervalo de tiempo entre los nacimientos. Por consiguiente, desde finales del siglo XX se investigan y aplican diferentes tratamientos de reproducción asistida (TRA) para abordar esta problemática.

La reproducción asistida (RA) se define como el conjunto de técnicas y tratamientos que sustituyen al proceso natural de la reproducción, con el objetivo principal de facilitar el embarazo y dar lugar a un bebé nacido vivo.

Actualmente, entre los principales tratamientos de fertilidad se pueden mencionar la fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), las que se pueden combinar con la donación de gametos (2). Los TRA, comúnmente llamados FIV, son métodos que consisten en unir el óvulo y el espermatozoide en el laboratorio para crear un embrión, el cual posteriormente se transfiere al útero de la mujer. Para lograr este objetivo, primero se realiza una estimulación ovárica controlada, para promover la maduración de varios óvulos en un único ciclo y luego, éstos se extraen del ovario por una punción folicular.

Simultáneamente, se analiza y se prepara el semen en el laboratorio, para finalmente proceder a la fecundación en el laboratorio. Los embriones permanecen en medio de cultivo durante 5 días hasta la formación del blastocisto. El proceso culmina con una selección o priorización embrionaria para transferir el embrión con las características más apropiadas al útero materno y en caso de existir embriones excedentes, se criopreservan (3).

Selección embrionaria a lo largo de la historia

Un desafío importante en el campo de la embriología es desarrollar métodos para identificar o priorizar el embrión que, dentro de una cohorte, posea la mayor probabilidad de resultar en un nacimiento vivo y sano. Desde los comienzos de la FIV humana, la evaluación morfológica estándar ha sido el enfoque más extendido para la selección de embriones, y sigue siendo la principal estrategia aplicada (4). Se han diseñado diferentes sistemas de clasificación y puntuación, basados en la división de las células y los parámetros morfológicos, para ayudar en la clasificación de embriones en diferentes etapas de su desarrollo (5)(6). La clasificación morfológica se basa en la observación detallada de las características estructurales de los embriones, una imagen ilustrativa de esta situación se muestra en la *Figura 1*.

Dicho proceso implica examinar la forma, tamaño y disposición de las células, así como la formación de estructuras específicas en diferentes etapas de desarrollo (7). Actualmente, una de las clasificaciones más utilizadas es la de Gardner (8), la cual evalúa los blastocistos en base a tres criterios: la expansión o el tamaño de la cavidad, la calidad de la masa celular interna (MCI) y la calidad del trofoectodermo (TE). Luego, a cada embrión se le asigna una puntuación de acuerdo a los criterios mencionados, lo que permite determinar su viabilidad y potencial de desarrollo. Este procedimiento no es completamente preciso para cuantificar el desarrollo y la viabilidad del embrión. Por ejemplo, la morfología de un embrión puede variar si se observa en las primeras horas de la mañana o al mediodía del día 2 de desarrollo (9). Por tal razón, es difícil interpretar los datos sobre la morfología sin incluir el tiempo



Figura 3.
Visualización morfológica embrionaria

como una variable vinculada. Si bien la observación y clasificación la realiza un embriólogo capacitado, quien sigue un sistema de clasificación estandarizado para el cual ha sido entrenado y, es el más empleado en la práctica clínica hasta el momento, pero puede llevar a ligeras variaciones entre operadores debido a la naturaleza intrínseca de la técnica, lo que lo convierte en una metodología algo subjetiva.

En virtud de estas desventajas, se comenzó a evaluar la morfología en momentos temporales discretos, pero esto implica la extracción del embrión de la incubadora para observar al microscopio, sacándolo de sus condiciones de cultivo y observando la morfología instantánea de los eventos ocurridos en su desarrollo (10). Con el fin de salvar estas últimas desventajas, surgen incubadoras que incluyen microscopía de lapso de tiempo (*time-lapse*), que permiten observar el crecimiento del embrión durante las 24 horas de los cinco días de su desarrollo. La gran ventaja de esta tecnología, es que integra la captura frecuente de imágenes con las condiciones de cultivo inalteradas y, permite una evaluación morfológica del embrión más precisa combinada con un análisis cinético del desarrollo (11). El uso del *time-lapse* permite el mapeo de cambios morfológicos o eventos en el momento exacto de la ocurrencia. Esto ha permitido además investigar cerca de parámetros morfocinéticos característicos de la implantación y la formación de blastocistos.

Sin embargo, se ha reportado que, aunque la evaluación morfológica sigue siendo una herramienta esencial para seleccionar embriones, las aneuploidías (constitución cromosómica distinta a 23 pares), es una de las causas principales de fallos en la implantación y abortos espontáneos.

Numerosos estudios demuestran que, más de la mitad de los embriones desarrollados son aneuploides, especialmente cuando la edad materna es avanzada (>35 años). También se ha analizado la tasa de implantación de blastocistos euploides en comparación con aneuploides y, los resultados demostraron que los primeros tienen una tasa de implantación significativamente mayor que los segundos (12)(13). Esto subraya la importancia de la evaluación genética junto con la morfológica, para mejorar los resultados de los ciclos de FIV.

De este modo, se incorporaron los análisis genéticos preimplantacionales (PGT), los cuales permiten evaluar los embriones desarrollados por FIV antes de su transferencia al útero. En los PGT se realiza una biopsia de no más de 5 células embrionarias y se analizan genéticamente (14). Existen dos tipos principales de PGT, en primer lugar, el análisis genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), el cual se realiza para detectar alteraciones en el número de cromosomas. Este procedimiento permite identificar embriones con el número correcto de cromosomas, mejorando así la tasa de implantación y reduciendo la tasa de abortos espontáneos. Por otra parte, se encuentra disponible el análisis genético preimplantacional para desórdenes monogénicos (PGT-M), el cual detecta mutaciones genéticas específicas que causan enfermedades monogénicas. Este procedimiento es útil para pacientes con antecedentes de enfermedades genéticas conocidas, permitiendo la selección de embriones libres de dichas enfermedades antes de la transferencia (15)(16). La metodología de PGT es una herramienta eficiente para mejorar los resultados reproductivos en la FIV (precisión al momento de la selección y capacidad de detectar embriones genéticamente saludables), reduciendo así el riesgo de enfermedades genéticas y mejorando la tasa de éxito del embarazo. Sin embargo, a pesar de las ventajas mencionadas, la principal preocupación en las PGT es que la biopsia de los embriones es un procedimiento extremadamente invasivo, que puede dañarlos. Además, si bien estos análisis son generalmente precisos, no son infalibles y pueden producir falsos positivos o falsos negativos. Esto último significa que algunos embriones sanos podrían ser descartados o, embriones afectados, podrían ser seleccionados para la transferencia (17). Todo esto representa una limitante de la técnica, porque las mutaciones o alteraciones genéticas pueden ocurrir en distintos momentos del desarrollo embrionario y, dependiendo del momento en que ocurran, el embrión puede ser afectado completa, o parcialmente, dando como resultado falsos diagnósticos.

Todas estas metodologías y, más allá de los avances científicos alcanzados, están lejos de ser perfectas.

El advenimiento de las “ómicas”

Las metodologías “ómicas” surgen como una alternativa superadora capaz de salvar las limitaciones de las metodologías anteriormente mencionadas, siendo más apropiadas, eficientes y mínimamente invasivas, para detectar viabilidad y ploidía embrionaria. Los avances en biotecnología han propiciado la aparición de estas nuevas técnicas de alto rendimiento, generalmente agrupadas bajo el término de enfoque "ómico". Este enfoque ofrece una visión global de los procesos biológicos, gracias al análisis simultáneo de miles de moléculas en una única muestra biológica. Puede ser epigenómica, genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica (18)(19). Estas metodologías son disciplinas que incluyen el estudio de los eventos e interacciones de las estructuras y procesos celulares, desde el ácido desoxirribonucleico (ADN) y los genes, hasta los metabolitos y función biológica, de una manera compleja y global. De esta manera, la multiómica permite una comprensión sistemática del flujo de información en diferentes niveles ómicos y puede proporcionar una visión general de la fisiopatología de una enfermedad, ayudando a comprender los sistemas vivos de manera más completa, lo que es de gran importancia para la investigación en las ciencias de la vida (20). Por ende, descubrir todos los factores moleculares implicados en la función reproductiva puede ayudar en el manejo de la infertilidad, el asesoramiento y las posibilidades de éxito de embarazo para encontrar así el mejor embrión a implantar.

En cuanto a la genómica, su principal objetivo es identificar los elementos funcionales del ADN o sus variantes genéticas, relacionadas con una condición específica. Se realiza por secuenciación de nueva generación (NGS), pudiendo detectar microarreglos polimórficos de nucleótido único (SNP) o también la amplificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (21).

Paralelamente, se llevan a cabo estudios genómicos no invasivos mediante el aislamiento de ADN complementario (ADNc) que el embrión libera al medio de cultivo. La transcriptómica, por otro lado, examina la composición, variabilidad y abundancia de las transcripciones de ARN que varían dependiendo de la expresión génica, utilizando microarrays de ARN mensajero (ARNm) (22)(23). Análogamente, se están desarrollando estudios transcriptómicos sobre ARN presente en los medios de cultivo. La proteómica analiza, identifica y cuantifica las proteínas que el embrión libera al medio de cultivo donde se desarrolló. Las proteínas, representan un estado fisiológico preciso y pueden variar según respuestas o influencias externas o internas del embrión. Al ser más complejas y diversas que los genes, el análisis del proteoma es más complicado que el del genoma (24). Las técnicas empleadas para el análisis son la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), espectrometría de masas (MS) y en menor medida inmunoensayos (25). Por otro lado, el perfil metabolómico es el análisis de los metabolitos de las células y fluidos, utilizando diversas formas de enfoque espectral y/o analítico, e intenta determinar los metabolitos asociados con estados fisiológicos y patológicos (26). Esta metodología ofrece una ventaja significativa con respecto a las anteriores, permitiendo detectar variaciones en la expresión génica y en la síntesis de proteínas, aunque esta variación sea pequeña. Se obtiene, por consiguiente, un cambio amplificado en el perfil metabolómico y esa información puede utilizarse para detectar eventos celulares particulares. En este caso, se emplean técnicas como HPLC, MS, espectroscopia Raman e infrarroja y resonancia magnética nuclear (NMR), para detectar y cuantificar los metabolitos presentes en el medio de cultivo donde se desarrollan los embriones (27). Todas las metodologías empleadas para la detección, cuantificación e identificación de genes y sus transcriptos, proteínas y metabolitos, generan grandes cantidades de datos. Por lo tanto, encontrar tecnologías capaces de almacenar, analizar e interpretar dichos datos, es una tarea imprescindible.

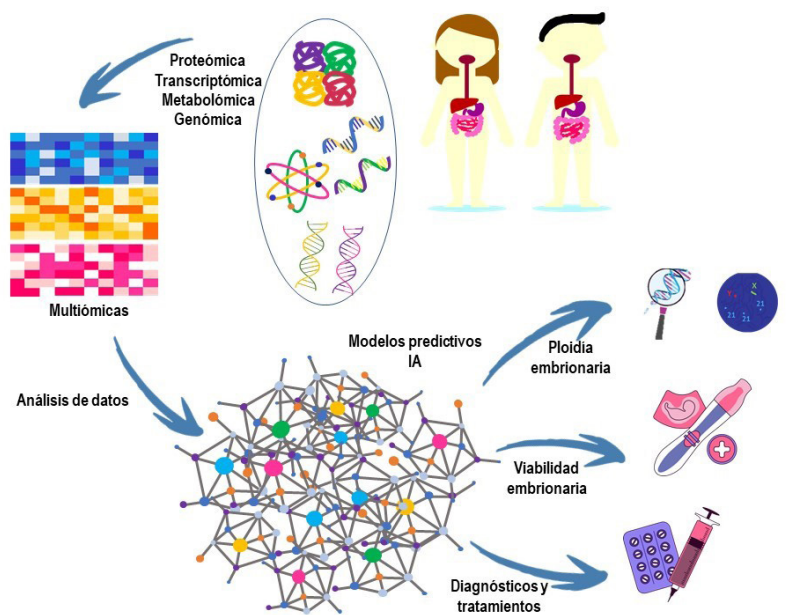
La era informática

Actualmente, inmersos en la era informática, los datos cobran un valor adicional. Las herramientas y métodos que permiten explorar, analizar y comprender la información (datos) obtenida desde diferentes fuentes, han evolucionado a una velocidad vertiginosa. En esta área, es importante destacar el gran desarrollo y aplicación de algoritmos de inteligencia artificial (IA). La medicina, al igual que otras disciplinas, han adoptado cada vez más la utilización de herramientas de IA. Para el caso particular de la reproducción asistida, se estima que, en un futuro próximo, las aplicaciones de IA ayudarán (e incluso automatizarán por completo) los procedimientos de FIV, tales como la evaluación de la calidad de los gametos, la selección de espermatozoides o la priorización y clasificación de embriones para su posterior uso y transferencia. Con el advenimiento de las tecnologías ómicas, se han generado grandes volúmenes de datos de alto valor. Los estudios multiómicos se centran en integrar y analizar diferentes tipos y fuentes de datos, los cuales pueden organizarse de manera vertical u horizontal, dependiendo de cómo se relacionan los datos integrados (28). La integración vertical implica profundizar en un único trastorno o condición (como la infertilidad), utilizando múltiples niveles de datos ómicos, como información genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Busca explorar las interacciones complejas y específicas de un solo trastorno, obteniendo una visión más detallada de su biología. En cambio, la integración horizontal abarca varios trastornos o condiciones relacionadas, no solo dentro del sistema reproductivo sino también en otros sistemas del cuerpo. Pero se investigan los datos de un solo nivel ómico (por ejemplo, la genómica), con el objetivo de identificar mecanismos biológicos compartidos que expliquen la coexistencia o comorbilidad entre estos trastornos (29).

Este tipo de análisis requiere un manejo de datos más complejo que la estadística clásica; es necesario el empleo de algoritmos de aprendizaje supervisado (*Machine Learning -ML*) y profundo (*Deep Learning -DL*) como pueden ser las redes neuronales (30) (31) (32). La **Figura 2** muestra un esquema del flujo de trabajo de la integración de las ómicas con la reproducción asistida para el diagnóstico y posterior selección embrionaria. Además, el uso de DL no solo se utiliza para las ómicas, sino también se lo está incorporando en el análisis de imágenes de time-lapse, para relacionar el desarrollo embrionario con el estatus cromosómico o ploidía embrionaria, evaluando todo el proceso completo (33).

Figura 2. Flujo de trabajo integral del futuro de la reproducción asistida

Nota: La imagen ilustra el flujo de trabajo que integra el análisis multiómico (proteómica, transcriptómica, metabolómica y genómica) con el análisis de datos mediante modelos predictivos de IA; para determinar ploidía y viabilidad embrionaria y, diagnosticar y tratar enfermedades reproductivas.



La incorporación de este tipo de tecnologías en las áreas de RA es muy importante. Los sistemas de IA pueden tomar decisiones basadas en datos y hechos de respaldo, haciendo que el proceso de decisión sea reproducible y repetible; por el contrario, las decisiones de los humanos pueden depender, entre otras variables, de estados emocionales. Es decir, la IA contribuiría a disminuir la dispersión en la clasificación de los parámetros morfológicos entre diferentes embriólogos (variabilidad interobservador) y dentro del mismo embriólogo (variabilidad intraobservador), otorgando mayor objetividad al momento de la priorización de embriones (34)(35). Además, la IA puede aprender y analizar patrones muy complejos con gran cantidad de variables, con mayor resolución que los seres humanos; en menor tiempo y con menor costo. Si bien la IA enfrenta enormes desafíos, la integración con el análisis multiómico en el campo de la reproducción asistida, será muy ventajoso ya que, contando con información completa, la IA podrá identificar nuevos factores determinantes de la infertilidad, como hábitos de vida específicos, factores ambientales, entre otros no considerados en el análisis clásico. El advenimiento de la IA a la RA aumentará las probabilidades de éxito de embarazo y de bebés nacidos vivos.

Conclusión

Las tecnologías ómicas, en las que se estudian aspectos de la estructura o función celular, como las proteínas, las transcripciones de ARN o los metabolitos a escala global, están abriendo cada vez más puertas a la medicina y la tecnología reproductiva. Descubrir todos los factores moleculares implicados en la función reproductiva puede ayudar en el manejo de la infertilidad, el asesoramiento y las posibilidades de éxito de aquellas parejas que lo necesitan. Por su parte la IA permite automatizar actividades tales como, la toma de decisiones, la resolución de problemas, el aprendizaje y el análisis de datos. Las tecnologías ómicas en combinación con la IA, representan una herramienta de diagnóstico adecuada, rápida, eficaz y más objetiva que las actualmente empleadas, permitiendo aprovechar al máximo la información para mejorar los procesos y maximizar los resultados logrando aumentar los embarazos y nacimientos. En este contexto, la investigación en RA deberá aspirar a un diagnóstico integral de infertilidad, donde el conjunto de varias técnicas permite llegar a una conclusión final más certera sobre la viabilidad del embrión.

Es importante destacar que estas metodologías no se limitarán al área de la reproducción asistida, sino que también tendrán aplicaciones en la medicina en general. La implementación de herramientas de IA tiene el potencial de acercar a los profesionales de la salud y a los pacientes, al permitir una atención más personalizada y eficiente, con una mejor comprensión de las necesidades individuales. Probablemente, aquellos profesionales que aún guardan reservas con el uso de herramientas de IA, cambien su perspectiva en el futuro, cuando los resultados sean ampliamente mejorados con el uso de dichas herramientas.

Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. [Online]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1.
2. Reproducción Asistida ORG. [Online]. Available from: <https://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida/#que-es-la-reproduccion-asistida>.
3. Reproducción Asistida ORG. [Online]. Available from: <https://www.reproduccionasistida.org/fecundacion-in-vitro-fiv/>.
4. Molt Petersen B, Boel , Montag , Gardner K. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. Human Reproduction. 2016 September; 31(10).

5. Desai NN, Goldstein , Rowland Y, Goldfarb JM. Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a preliminary study. *Human Reproduction*. 2000 October; 15(10).
6. Holte J, Berglund L, Milton K, Garello C, Gennarelli G, Revelli A, et al. Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. *Human Reproduction*. 2007 February; 22(2).
7. Fisch JD, Rodriguez H, Ross R, Overby G, Sher. The Graduated Embryo Score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage-stage embryos. *Human Reproduction*. 2001 September; 16(9).
8. Anduaga Marchetti , Pené , Martínez G. *Embriología Clínica Casiva E*, editor. Córdoba : Universidad Nacional de Córdoba ; 2022.
9. D. BB. Culture of preimplantation embryos: facts and artifacts. *Human Reproduction Update*. 1995 January; 1(2).
10. Rehman KS, Bukulmez , Langley , Carr BR, Nackley AC, Doody KM, et al. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertility and Sterility*. 2007 May; 87(5).
11. Gardner DK, Balaban. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and 'OMICS': is looking good still important? *Molecular Human Reproduction*. 2016 October; 22(10).
12. Minasi MG, Colasante , Riccio T, Ruberti , Casciani , Scarselli , et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Human Reproduction*. 2016 October; 31(10).
13. Lou , Li , Guan , Zhang , Hao , Cui. Association between morphologic grading and implantation rate of Euploid blastocyst. *Journal of Ovarian Research*. 2021 January; 14(18).
14. Chen , Xu , Fu , Wang , Liu Y, Ding , et al. Clinical application of next generation sequencing-based haplotype linkage analysis in the preimplantation genetic testing for germline mosaicisms. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023 January; 18(137).
15. Hornak , Bezdekova , Kubicek D, Navratil , Hola , Balcova , et al. OneGene PGT: comprehensive preimplantation genetic testing method utilizing next-generation sequencing. *Genetics*. 2023 December; 41.
16. Chen HF, Chen , Ho HN. An overview of the current and emerging platforms for preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) in in vitro fertilization programs. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 July; 59(4).
17. Gualtieri MR, Ory SJ, Bazzi , Alburkat Z, Bazzi. The promise and challenges of preimplantation genetic testing for IVF. *Contemporary OB/GYN Journal*. 2023 February; 68(2).
18. Varghese AC, Goldberg , Bhattacharyya AK, Agarwal. Emerging technologies for the molecular study of infertility, and potential clinical applications. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007 August; 15(4).
19. Manzoni , Kia DA, Vandrovцова , Hardy , Wood NW, Lewis PA, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Briefings in Bioinformatics*. 2018 March; 19(2).
20. Vandereyken , Sifrim , Thienpont , Voet T. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics. *Nature Reviews Genetics*. 2023 March; 24.
21. Treff NR, Su , Tao I, Levy B, Scott RT. Accurate single cell 24 chromosome aneuploidy screening using whole genome amplification and single nucleotide polymorphism microarrays. *Fertility and Sterility*. 2010 November; 94(6).
22. Rivera Egea R, Garrido Puchalt , Meseguer Escrivá , Varghese AC. OMICS: Current and future perspectives in reproductive medicine and technology. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014 June; 7(2).
23. García-Herrero , Garrido , Martínez-Conejero JA, Remohí , Pellicer , Meseguer. Ontological evaluation of transcriptional differences between sperm of infertile males and fertile donors using microarray analysis. *Journal Assisted Reproductive Genetics* (2010) 27:111–120. 2010 February; 27.
24. Hernández-Vargas , Muñoz , Domínguez. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICS to improve reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*. 2020 April; 26(2).
25. Cortezzi SS, Garcia JS, Ferreira CR, Braga DPAF, Figueira RCS, Iaconelli A, et al. Secretome of the preimplantation human embryo by bottom-up label-free proteomics. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011 July; 401.
26. Singh R, Sinclair KD. Metabolomics: Approaches to assessing oocyte and embryo quality. *Theriogenology*. 2007 September; 68(1).
27. Brison DR, Hollywood K, Arnesen R, Goodacre R. Predicting human embryo viability: the road to non-invasive analysis of the secretome using metabolic footprinting. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007 July; 15(3).
28. Chung RH, Kang CY. A multi-omics data simulator for complex disease studies and its application to evaluate multi-omics data analysis methods for disease classification. *Gigascience*. 2019 May; 8(5).
29. Liu , Zhang , Martin , Ma , Shen. Translational Bioinformatics for Human Reproductive Biology Research: Examples, Opportunities and Challenges for a Future Reproductive Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4).
30. Zaninovic , elemento O, Rosenwaks. Artificial intelligence: its applications in reproductive medicine and the assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*. 2019 July; 112(1).



31. Tran , Cooke S, Willingworth PJ, Gardner DK. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. Human Reproduction. 2019 June; 34(6).
32. Fly Kragh , Karstoft. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? Journal of Assisted Reproductive Genetics. 2021 July; 38(7).
33. Diakiw SM, Hall JMM, VerMilyea MD, Amin , Aizpurua , Giardini L, et al. Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF. Human Reproduction. 2022 August; 37(8).
34. Paternot , Devroe J, Debrock S, D'Hooghe TM, Spiessens. Intra- and inter-observer analysis in the morphological assessment of early-stage embryos. Reproduction Biology Endocrinology. 2009 September; 7(105).
35. Lynn Curchoe C, Flores-Saiffe Farias A, Mendizabal-Ruiz , Chavez-Badiola A. Evaluating predictive models in reproductive medicine. Fertility and Sterility. 2020 November; 114(5).

Para citación de este artículo: PICINATO, Ana Clara; SACUR SILVESTRE, Ana P; ANDUAGA MARCHETTI, Iván; FERNANDEZ, Elmer; MARTINELLI, Marisa. (2024) “ La inteligencia artificial revoluciona la reproducción asistida ”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 72-79 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Revolucionando las imágenes de microscopía con inteligencia artificial

Aportes recientes en el uso de los algoritmos de inteligencia artificial para mejorar la calidad en imágenes de microscopía

@divulga

Autores: BRUNETTO, Gisela M ¹; WILKE, Natalia ²; RULLONI, Valeria S ¹.

Filiación Institucional: ¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Matemáticas. ² Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Biológica "Ranwel Caputto". CIQUIBIC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Contacto: gbrunetto@exa.unrc.edu.ar; natalia.wilke@unc.edu.ar; vrulloni@unc.edu.ar

El campo de la *inteligencia artificial* (IA) busca recrear las poderosas capacidades del cerebro en las máquinas, y actualmente los términos aprendizaje automático e IA a menudo se usan indistintamente (1). A medida que la tecnología basada en IA gana más atención en la comunidad académica, trabajos pioneros que combinan esta poderosa herramienta con métodos de microscopía han logrado resultados notables. En este mundo de posibilidades, muchas propuestas utilizan en conjunto herramientas matemáticas, estadísticas y computacionales para mejorar la calidad de imágenes de microscopía.

Desde principios del siglo XXI, el uso de la microscopía en imágenes digitales se ha extendido ampliamente en el campo de las biociencias y el análisis de datos de imágenes se ha vuelto cada vez más importante. Mucho antes de que estas tecnologías estuvieran disponibles, a partir del siglo XVII, se ha intentado dilucidar la organización estructural de los organismos vivos para lograr comprender su funcionamiento. La microscopía óptica se ha convertido en una herramienta popular generando imágenes de muestras biológicas y de organismos vivos que en un momento se habían limitado al análisis cualitativo. Tal como se define en el texto de Kota Miura (2), en el campo del procesamiento de imágenes, el análisis de imágenes es una técnica para identificar objetos y patrones en imágenes mediante el uso de una computadora. A la luz de esta definición, el análisis de imágenes tiene como objetivo imitar la forma en que vemos el mundo y cómo identificamos sus estructuras visibles. Debido a su complejidad, este objetivo no puede ser abordado por una sola disciplina; se necesita un enfoque interdisciplinario con aportes de informáticos, biólogos, químicos, físicos, matemáticos, médicos y biotecnólogos.

La integración de los equipos de microscopía con computadoras ha permitido realizar análisis cuantitativos de imágenes mediante herramientas incluidas en softwares especializados, que incorporan algoritmos muy potentes actualmente disponibles. La precisión y objetividad logradas al extraer datos numéricos de esta manera se lo llama análisis de imágenes basado en computadora, y permiten determinar formas, distribuciones y dinámicas a partir de imágenes multidimensionales capturadas a través de los microscopios. La microscopía óptica, en particular la confocal, es una de las herramientas más populares e importantes dentro del campo de las bioimágenes,

permitiendo capturar con gran detalle las células, tejidos y organismos tanto *in vitro* como *in vivo* en tiempo real. Sin embargo, la resolución de este tipo de microscopía está limitada a 0,2 μm debido a la longitud de onda de la fuente de iluminación (límite de difracción). En el caso de imágenes 3D, la resolución en el eje de penetración de la muestra es aún menor. Además, lograr una imagen con buena resolución implica escanear la imagen en forma lenta, lo cual hace inviable el seguimiento de procesos dinámicos. Estas limitaciones de resolución espacial y temporal acotan las utilidades de la microscopía óptica.

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten obtener imágenes con mayor resolución que la dada por el límite de difracción, llamadas de superresolución o nanoscopias. Otra forma de aumentar la resolución de una imagen es mediante su restauración, es decir, el aumento de la resolución mediante un conjunto de herramientas matemáticas, estadísticas y computacionales. Se entiende por restauración a la búsqueda de una imagen que represente fielmente al sistema real a partir de la imagen obtenida (3). Es una técnica de procesamiento de imágenes que considera a la imagen observada como una modificación o un porcentaje de la que verdaderamente se quiere obtener. Los factores que pueden hacer que una imagen no represente adecuadamente al sistema real están asociados a las limitaciones de la técnica empleada (del sistema de captación o al mecanismo de construcción de la imagen), y a factores del entorno, los cuales pueden provocar distorsiones, interferencias, errores o pérdida de información.

Una tarea de restauración de imágenes que ha atraído una atención creciente en la comunidad de investigación e industria es la denominada *superresolución de una imagen*. Este tipo de tarea busca mejorar la resolución de imágenes y puede dividirse típicamente en tres categorías (4): métodos basados en interpolación (crean nuevos píxeles entre los píxeles existentes usando promedios), métodos basados en reconstrucción (intentan reconstruir la imagen original a partir de una versión de baja resolución, basándose en ciertas suposiciones o modelos) y métodos basados en aprendizaje, en el cual pondremos el foco.

¿Qué son los métodos basados en aprendizaje?

Para responder esta pregunta es necesario indicar a qué nos referimos con inteligencia artificial. La IA se trata de programas informáticos diseñados para imitar la inteligencia humana y realizar tareas de manera autónoma, lo que actualmente se reconoce como IA son algoritmos de aprendizaje automático usados para resolver problemas similares a los que sabemos resolver los seres humanos. Lo que conocemos como algoritmo, no es otra cosa que una receta que puede replicar una computadora en situaciones similares (5). Muchos de los sistemas de IA actuales emplean técnicas de aprendizaje automático orientadas a resolver problemas específicos, entre las cuales se incluye el aprendizaje profundo (deep learning, en inglés), el cual se basa en modelos computacionales llamados *redes neuronales* que originalmente se inspiraron en los mecanismos de aprendizaje y procesamiento de información en el cerebro humano (1). Esta idea proviene del conexionismo (6), que sostiene que el procesamiento y almacenamiento de información dependen de las conexiones entre neuronas. En las redes neuronales artificiales, la unidad básica es un modelo simplificado de una neurona biológica que, aunque es mucho más sencilla, captura los elementos esenciales para realizar tareas lógicas.

Actualmente existe una amplia diversidad de redes neuronales adaptadas al procesamiento de imágenes. En la **Figura 1**, a modo de ejemplo, se muestra un esquema básico de una red neuronal para clasificar imágenes inspirado en James y otros (7). Primero, la red detecta detalles simples en la imagen, como bordes o colores. Luego, combina estos detalles para reconocer partes más grandes, como orejas, trompa u ojos. Finalmente, usa esta información para decidir si la imagen muestra un “elefante” o no. En los últimos años, se ha puesto el foco en la utilización de estas técnicas no sólo en el ámbito de clasificación de imágenes sino también para mejorar su calidad, donde la salida ya no es una etiqueta (“elefante” o “no elefante”) sino una imagen de mejor calidad respecto de la que se ingresó a la red.

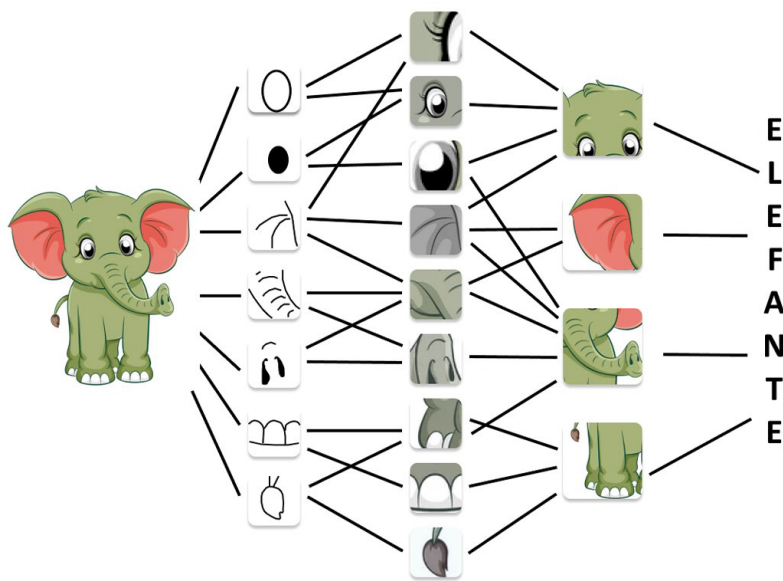


Figura 1.

Red neuronal de clasificación

Esquema simplificado que muestra cómo una red neuronal clasifica la imagen de un elefante.

En el campo de la superresolución de imágenes de microscopía, en particular la confocal, los algoritmos de aprendizaje automático pueden ayudar a incrementar la calidad de las imágenes permitiendo distinguir señales provenientes de diferentes organelas, así como determinar el movimiento de especies dentro de la célula. En este sentido, muchas investigaciones se han enfocado en utilizar y reformular estructuras de redes neuronales que se adapten a estos objetivos, por ejemplo en el artículo de Dong (8) propusieron un modelo de red para superresolución de imágenes digitales genéricas mientras que, Li y colaboradores (4) diseñaron una arquitectura de red específica para superresolución de imágenes confocales inspirándose principalmente en el trabajo de Dong.

¿En qué coinciden estos dos enfoques?

en que ambos intentan construir una imagen de alta resolución aprendiendo a partir de imágenes de menor resolución. Tanto en un enfoque como en el otro, una de las tareas más arduas para cualquier investigador que utilice algoritmos de aprendizaje automático es definir qué estructuras o combinaciones de ellas utilizará para afrontar el problema en cuestión. Los resultados que se obtienen con las técnicas de aprendizaje automático son asombrosos en comparación con los métodos tradicionales. Además, muchas de las arquitecturas de red pueden adaptarse y funcionar eficazmente también para tipos de imágenes distintas a las utilizadas para su construcción. Un tipo de red utilizada con mucho éxito en las investigaciones donde los esfuerzos se centran en mejorar la calidad de las imágenes se muestra en la Figura 2, este tipo de arquitectura ha sido propuesta recientemente y se basa en la implementación de dos redes antagónicas las cuales compiten entre sí para mejorar su tarea y superarse mutuamente. La función de una de las redes, llamada generadora, es registrar y modificar los datos dando lugar a muestras realistas (imágenes, en nuestro caso), mientras que la segunda red, nombrada discriminadora, trata de identificar si las muestras son originales o generadas por la primera red (9). En este tipo de arquitecturas, la red generativa puede pensarse como análoga a un equipo de falsificadores, tratando de producir una moneda falsa y utilizarla sin ser detectada, mientras que la red discriminativa es análoga a la policía, tratando de detectar la moneda falsa. La competencia en este juego impulsa a ambos equipos a mejorar sus métodos hasta que las falsificaciones sean indistinguibles de las monedas genuinas. En la Figura 2, el primer cuadro a la izquierda representa la entrada de ruido aleatorio, que es una distribu-

ción de datos sin estructura específica y sirve como punto de partida para que la red generadora cree imágenes nuevas (imagen generada). El generador toma el ruido aleatorio y lo transforma a través de varios nodos de procesamiento (círculos verdes) para crear una imagen nueva (nodo amarillo de salida). Por otro lado, el discriminador recibe tanto la imagen generada como imágenes reales y las procesa a través de varios nodos (verdes y rojos) para clasificar si una imagen es real o generada (falsa), esta etapa está representada por el nodo morado. Las conexiones negras indican el flujo de información entre los distintos nodos.

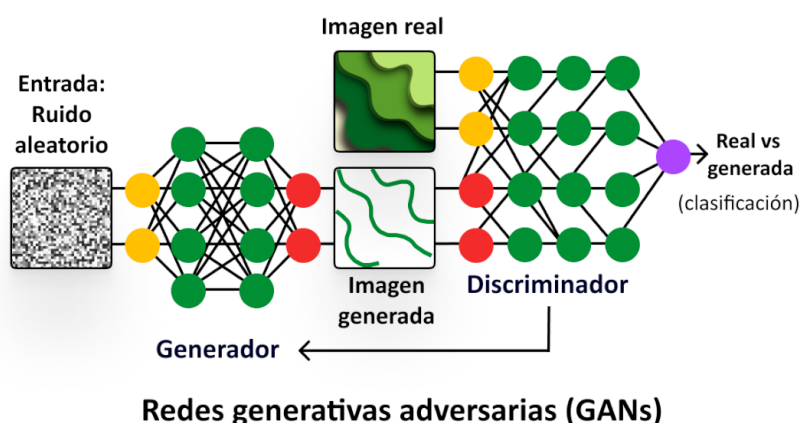


Figura 2.

Red neuronal aplicada a tareas con imágenes

Esquema simplificado de una arquitectura basada en dos redes antagónicas. Los círculos representan los nodos que procesan la información de la imagen de entrada y de la imagen real tomada de un conjunto de imágenes de entrenamiento (reales); las líneas indican el flujo de información.

Las arquitecturas de vanguardia muestran que los mejores resultados surgen a partir de la fusión de técnicas. El trabajo de Li y sus colaboradores (4) es un buen ejemplo de esto. En su estudio, utilizan una red principal que en esencia es similar a la que mostramos en la Figura 2, pero añaden tres módulos o subredes adicionales. Estos módulos se encargan de tareas específicas para extraer características y asegurar que una imagen de baja resolución reconstruida por la red sea lo más parecida a su análoga con mejor resolución. Las comparaciones de tipos de arquitecturas de red que se realizan en este tipo de investigaciones para mostrar los resultados de los trabajos no excluyen a los métodos tradicionales utilizados para mejorar la calidad de las imágenes, por ejemplo las técnicas de interpolación, ya que además de usarse para aumentar la resolución, también son muy útiles para el preprocesamiento de la imagen de baja resolución debido a que disminuyen distorsiones que se generan cuando los nuevos píxeles añadidos para aumentar la resolución de la imagen crean bordes irregulares y escalonados en lugar de líneas suaves (10).

Hasta aquí hemos mostrado sólo una parte del universo que implica fusionar los algoritmos de IA con microscopía óptica, sin embargo, al ser un área interdisciplinaria las propuestas para mejorar la calidad de las imágenes están en continuo crecimiento. Actualmente hay un creciente interés en trabajar con arquitecturas de redes neuronales basadas en *grafos*, los cuales son estructuras matemáticas que representan la relación que existe entre una colección de puntos (nodos) unidos de a pares por medio de una línea (arista). Los grafos combinados con algoritmos de

aprendizaje automático forman una herramienta muy poderosa en el campo del deep learning, incluso se destaca su notable potencia al reducir los costos computacionales y de tiempo necesarios para procesar la información. La idea principal detrás del funcionamiento de este tipo de redes es simple: se representa una imagen como un grafo, cada nodo es un píxel y las aristas representan la cercanía entre los píxeles. Y luego en cada paso del algoritmo, cada nodo (píxel) del grafo recoge información de los píxeles cercanos (conectados por aristas). A medida que se dan más pasos, cada nodo o píxel acumula información de píxeles más lejanos en la imagen (11). En este contexto, el grafo capta la estructura de relación de los píxeles de una imagen y puede ayudarnos a predecir mejor la información contenida en un píxel o de un grupo de píxeles a partir de la información que brindan los del entorno y así, aumentar la calidad de la imagen. En la Figura 3 mostramos, a modo de ejemplo, un esquema muy sencillo del trabajo que se espera de una red cuya tarea sea mejorar la resolución de una imagen de microscopía fusionando grafos con modelos de red como los mencionados. Aquí, la entrada a la red recibe una imagen de baja resolución y luego del proceso devuelve la salida con mejor resolución. En la imagen utilizada se visualiza una muestra de cultivo de bacterias *Pseudomonas aeruginosa* marcadas en la membrana con la sonda FM4-64, tomada con el microscopio FV1000 (Olimpus) instalado en el Centro de Micro y Nanoscopía de Córdoba (CEMINCO). Esta imagen de tamaño real $5,49 \mu\text{m} \times 5,58 \mu\text{m}$ es transformada a otra representación por medio de un grafo. Notar que los píxeles (nodos) con mayor tamaño en el grafo indican que recogen mayor información de los píxeles de su entorno, por lo que se consideran estratégicos para lograr el objetivo principal: aumentar la calidad de la imagen de entrada. Con esta información, la arquitectura de red de abajo (izquierda) deberá ser capaz de generar una imagen de salida que supere la calidad de la imagen de entrada, lo que permitiría estudiar con mejor detalle los diferentes procesos que ocurren en bacterias sometidas a un estrés, y por tanto, mejorar los tratamientos hacia bacterias resistentes a los antibióticos, ofreciendo nuevas herramientas y estrategias para abordar este desafío en la salud pública.

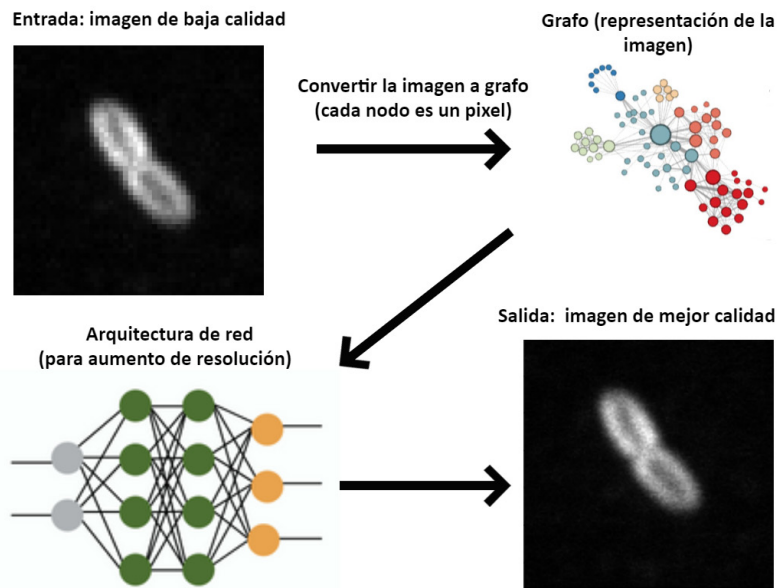


Figura 3.

Esquema de una arquitectura de red con grafos

*La imagen inicial de una muestra de *Pseudomonas aeruginosa* (tamaño real $5,49 \mu\text{m} \times 5,58 \mu\text{m}$) es convertida a un grafo, la información contenida en él (relación entre los nodos y aristas) alimenta a una red especializada en aumento de resolución de imágenes (salida).*

Como intentamos mostrar en este artículo, todavía hay mucho por descubrir en este campo, y las investigaciones actuales enfrentan numerosos desafíos y limitaciones. Estos avances potenciales no solo mejorarán nuestra capacidad para observar y estudiar estructuras biológicas complejas, sino que también abrirán nuevas posibilidades para la investigación en las ciencias médicas, la biotecnología y otras áreas afines. En pos de este desafío se está desarrollando, en conjunto entre el CONICET, el Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y el Departamento de Química Biológica Ranwel Caputto de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, una tesis de doctorado que se titula “*Superresolución de imágenes de microscopía confocal combinando Deep Learning y Modelos gráficos de probabilidad*”. Este trabajo de tesis es un desafío interdisciplinario que tiene por objetivo potenciar e integrar conocimientos del área de investigaciones de la biofísicoquímica experimental con herramientas de matemáticas, estadísticas y computacionales avanzadas.

Referencias Bibliográficas

1. Bishop, C. M., and H. Bishop. Deep Learning Foundations and Concepts. Springer, 2024.
2. Miura, Kota. Bioimage Data Analysis. 1st ed., Wiley-VCH, 2016.
3. Rulloni, V. (2014). Texturas de imágenes binarias: síntesis, restauración, inpainting e imputation (Tesis de Doctorado en Ciencias de la Ingeniería).
4. Li, X., et al. “Fast Confocal Microscopy Imaging Based on Deep Learning.” IEEE Xplore, 2020.
5. Acción, L, Vera, M., & Goldin, A. (2023). Pensar la inteligencia artificial. CONICET. <https://www.conicet.gov.ar/pensar-la-inteligencia-artificial/>
6. Novo, M. L., Alsina, A., Marbán, J. M., & Berciano, B. (2017). Cerebro social e inteligencia conectiva. Comunicar; Revista Científica de Educomunicación, 52(8), 29-39. <https://www.revistacomunicar.com>
7. James, Gareth, et al. An Introduction to Statistical Learning with Applications in Python. Springer, 2024.
8. Dong, C., et al. “Learning a Deep Convolutional Network for Image Super-Resolution.” European Conference on Computer Vision, Springer, 2014, pp. 184–199.
9. Andreu Vilarroig, C. (2019). Diseño y desarrollo de un método de superresolución en imágenes de RM usando deep learning (Trabajo de fin de grado). Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Ingeniería Biomédica.
10. Pérez, P., & Valente, M. (2018). Curso de introducción al procesamiento de imágenes radiológicas en ámbito clínico. <https://www.famafunc.edu.ar>
11. Hamilton, William. Graph Representation Learning. Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning, Morgan & Claypool, 2020.

Para citación de este artículo: BRUNETTO, Gisela M; WILKE, Natalia y RULLONI, Valeria S. (2024) "Revolucionando las imágenes de microscopía con inteligencia artificial ", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 80- 85 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

La alimentación como tecnología estratégica

Autores: NIETO, Paula S. ^{1,2}; FLESIA, Ana G. ³; KEMBRO, Jackelyne M. ⁴

Filiación Institucional: ¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Teórica y Computacional. Córdoba, Argentina. ² Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Matemática Astronomía Física y Computación. Instituto de Física Enrique Gaviola, IFEG-CONICET- Córdoba, Argentina. ³ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación. Centro de Investigaciones y Estudios de Matemática (CIEM-CONICET). Córdoba, Argentina. ⁴ Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Departamento de Química, Cátedra de Química Biológica. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ICTA). Instituto de Investigaciones Biológicas y Tecnológicas, IIByT-CONICET. Córdoba, Argentina.

Contacto: paula.nieto@unc.edu.ar

Recientemente publicamos un artículo donde evaluamos el impacto de diferentes tipos de restricción dietaria sobre la dinámica de dos comportamientos de ratones. Conceptualizamos dicha intervención como una tecnología orientada a mejorar la salud integral de los mamíferos. Aquí extendemos la discusión de los resultados de forma transdisciplinar y situada.

Introducción

Los comportamientos animales presentan patrones dinámicos que emergen de la integración de múltiples procesos biológicos-ambientales (1). Desde esta perspectiva, los comportamientos pueden conceptualizarse como los emergentes de sistemas complejos, involucrando eventos y flujos de información en escalas temporales y espaciales diversas (2). Este enfoque posibilita pensar a los comportamientos desde una perspectiva integral, incluyendo las escalas temporales-espaciales que los componen, sus arquitecturas de organización y sus vínculos con el ambiente. Los ritmos biológicos y las fluctuaciones autosimilares son ejemplos de patrones dinámicos usualmente detectados en los comportamientos (3).

Los ritmos biológicos son oscilaciones en procesos conductuales, metabólicos, fisiológicos y genéticos-moleculares, presentes en diversos organismos. Se clasifican de acuerdo a sus periodicidades: circadianos (períodos ~ 24 h) y ultradianos (períodos < 24 h) (4).

Los ritmos circadianos son producidos endógenamente por los '*relojes circadianos*'. Éstos co-evolucionaron en los organismos expuestos a cambios ambientales periódicos (*zeitgebers*), como los cambios en intensidad de luz (día/noche), o la disponibilidad de alimentos.

Los relojes circadianos proporcionan a los organismos la capacidad de predecir cambios ambientales sistemáticos y prepararse para responder mejor, minimizando posibles impactos orgánicos desfavorables. Una red de relojes circadianos celulares, presentes en la mayoría de órganos y tejidos, conforman el sistema circadiano en mamíferos (5). Este es un ejemplo de organización material-temporal compleja: cada célula es un oscilador *circadiano molecular*

porque expresa un conjunto de genes reloj que interactúan en circuitos de retroalimentación transcripcional-traducciona (TTFL). En cada órgano/tejido existe una red de células osciladoras (expresan TTFL) que se sincronizan mutuamente produciendo oscilaciones a nivel de tejido/órgano.

En el cerebro, los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) son una red de osciladores circadianos sincronizados, que coordinan los relojes de órganos/tejidos periféricos. Estos, a su vez, se comunican a través de señales sistémicas (hormonas, citoquinas, neuropéptidos, etc), estableciendo relaciones de fase estables entre sí, con el NSQ y con los zeitgebers ambientales, proceso denominado encarrilamiento.

Las condiciones (biológicas y socialmente determinadas) bajo las cuales los relojes circadianos de mamíferos se sincronizan entre sí y se encarrilan a las diferentes zeitgebers, son fundamentales para una salud integral óptima (6). El mal funcionamiento del sistema circadiano se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, envejecimiento, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, inmunodeficiencias, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, etc (6).

En ciertas especies los ritmos circadianos coexisten con los *ultradianos*. En los mamíferos, la generación, funcionalidad y modulación por zeitgebers de los ritmos ultradianos, es poco entendida (7). Se desconoce si ambos dominios interactúan, aunque organismos evolutivamente distantes presentan, en ciertos comportamientos, patrones de organización de los ritmos circadianos y ultradianos similares.

Es posible analizar el grado de autosimilaridad de las series temporales de ciertos comportamientos, conceptualizándolas como un fractal: objetos sin escala característica, por lo tanto, no pueden ser descritos en términos de la estadística tradicional (8). Existe evidencia de que algunos procesos fisiológicos fluctúan sin una escala característica, presentando fluctuaciones autosimilares y estructuras de autocorrelación. Estas formarían parte de una microestructura dinámica que subyace a los comportamientos (9).

Recapitulando, los comportamientos animales presentan una variedad de patrones dinámicos: oscilaciones y fluctuaciones autosimilares, entre otros. Se sugiere que la conservación de estos patrones es importante para la salud ya que el envejecimiento, enfermedades o estrés llevan a su atenuación, inclusive, a su pérdida.

Evidencia reciente sugiere que la restricción dietaria (DR), sin desnutrición, extiende el tiempo de vida (longevidad) y propicia un buen vivir (longevidad con buena salud integral) (10). Estos beneficios estarían mediados por el sistema circadiano, aunque los mecanismos específicos se desconocen. Una DR puede implicar diferentes situaciones: control de la cantidad de alimento (restricción calórica, RC), control de cuándo el alimento es consumido (restricción temporal, RT), control de la composición nutricional, etc. En protocolos de DR clásicos estos factores están combinados y es un desafío determinar cuáles son necesarios para producir los beneficios observados.

Recientemente se desarrolló un comedero para ratones, que posibilita imponer paradigmas de RC o RT y analizar sus efectos sobre los ritmos circadianos de locomoción y de ingesta de alimentos, simultáneamente (11). Sin embargo, no se había evaluado el impacto de estos paradigmas sobre los ritmos ultradianos ni las fluctuaciones autosimilares. Nuestra hipótesis de trabajo es que los cambios en la alimentación afectan a la dinámica conductual de forma integral y, por lo tanto, esperábamos detectar efectos sobre los ritmos ultradianos y las fluctuaciones autosimilares.

Métodos

Para probar nuestra hipótesis, en nuestro trabajo (1) estudiamos series temporales del comportamiento de locomoción (rueda de ejercicio, Fig. 1) e ingesta de alimentos de 30 ratones adultos, a lo largo de un experimento de 40 días (11). Durante la primera semana los ratones se mantuvieron con acceso libre a la comida (*ad libitum*). Después, fueron divididos en 5 grupos experimentales: alimento *ad libitum*; RT con alimento disponible durante las horas de oscuridad o de luz; y RC donde fue restringido el número de pellets que podían comer empezando durante las horas de oscuridad o de luz.

Para estudiar las series temporales desarrollamos una técnica integrativa basada en ondeletas (“wavelets”) (1) que detecta y caracteriza los componentes rítmicos (circadianos y ultradianos). Las ondeletas son una familia de funciones que permiten identificar las frecuencias presentes en una serie temporal y, a diferencia de las transformadas de Fourier, también muestran si hay cambios en la composición de frecuencias a lo largo del tiempo. Tienen la ventaja de no hacer suposiciones paramétricas sobre tendencias o amplitud de las señales de las componentes y son resilientes al ruido (12). Con relación a nuestro objetivo, las ondeletas permitieron detectar la consolidación o desaparición de los ritmos biológicos a lo largo de un experimento. Al método desarrollado lo llamamos *GaMoSEC*, (11) un acrónimo que describe la secuencia de las ondeletas utilizada; del inglés: Gaussian, Morlet, Synchronsqueezing, Empírical-Descomposition y Coherencia (Figura 1). Los códigos de esta metodología se escribieron en Matlab y están disponibles públicamente (13). Hay librerías de ondeletas libres y gratuitas en R, Python y Julia.

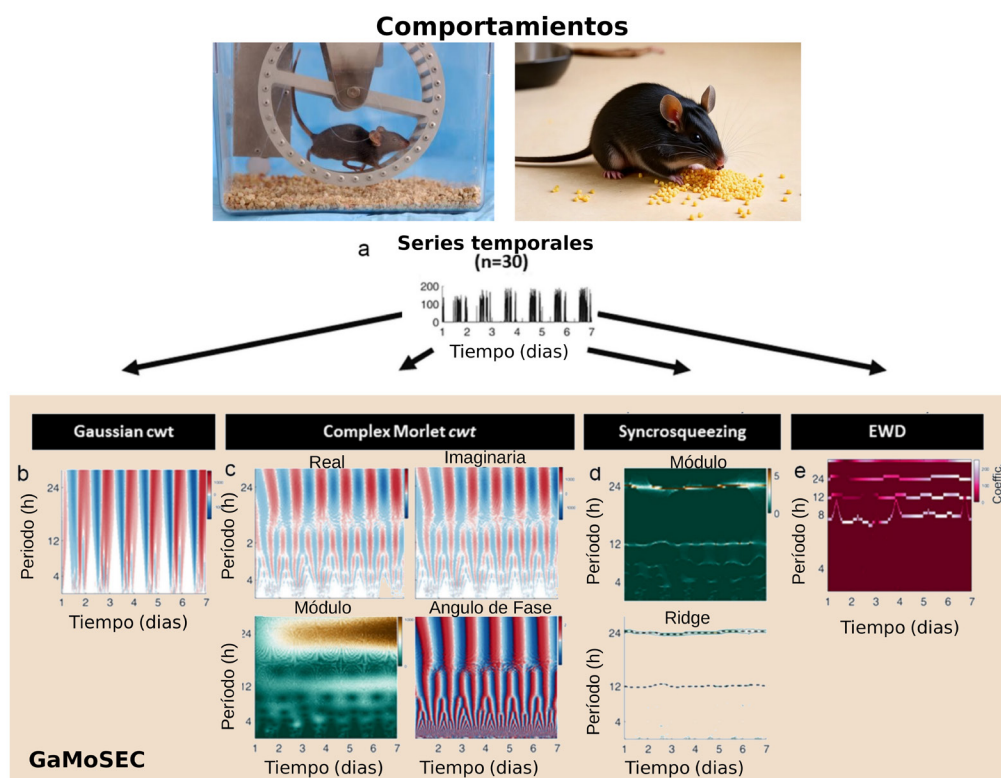


Figura 1.

GaMoSEC para la detección y caracterización de ritmos biológicos en el comportamiento animal.

Figura 1.

Los comportamientos de ingesta de alimentos y de locomoción en la rueda (arriba) fueron registrados continuamente, a partir de ellos se generaron series temporales. (a) Ejemplo de análisis de una serie temporal de locomoción en rueda para un ratón alimentado *ad libitum* durante los primeros 7 días del experimento. Se analizaron las series temporales con 5 ondeletas consecutivas (solo se muestran los primeros 4 pasos en el recuadro coloreado). (b) Como primer paso, esta serie temporal se analizó con una ondeleta gaussiana de primer orden. El gráfico mostró evidencia de periodicidad (líneas verticales rojas y azules alternas y regularmente espaciadas) y alta variabilidad (es decir, patrón similar a una bifurcación) en la serie temporal de ejemplo. (c) Como segundo paso, se utilizó una ondeleta continua de Morlet compleja para evaluar el comportamiento periódico. Esta ondeleta arroja 4 tipos de gráficos: la parte real, la imaginaria, el módulo y el ángulo de fase de los coeficientes de la ondeleta. Se observa evidencia de ritmicidad en períodos alrededor de las escalas de tiempo de 24 y 12 horas. (d) Como tercer paso se utilizó una ondeleta Syncrosqueezing, para mejorar la estimación del período de los ritmos. Los picos (ridge, líneas punteadas) indican el período asociado con los coeficientes máximos. Nótese que los ritmos detectados presentan períodos de 24h y 12h. (e) El cuarto paso consiste en verificar los resultados con un análisis de ondeletas independiente, la Descomposición Empírica de Ondículas (EWD, por sus siglas en inglés). Nótese que, si solo se observa una banda horizontal en la escala de 24h con el Análisis de Sincronización y EWD, entonces la serie se clasifica como ausencia de evidencia de ritmos ultradianos. Por el contrario, si se observa una segunda banda horizontal en ambos análisis en la escala de ~12h, entonces se considera que presenta evidencia de un ritmo ultradiano de 12h. Véase una explicación detallada del gráfico en la cita (1)

Complementariamente, estudiamos las series temporales con el análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) que caracteriza el grado de autosimilaridad de series temporales fisiológicas, midiendo autocorrelaciones en las fluctuaciones de los datos (8). Este análisis proporciona información sobre la *memoria conductual* del organismo, es decir, sobre la probabilidad de que un evento de conducta (por ejemplo, un evento de correr o de comer) en un momento dado (por ejemplo, en el presente) dependa, o no, de eventos previos del mismo comportamiento. Las autocorrelaciones positivas indican que un evento en el presente hace más probable que el mismo evento ocurra en el futuro. Las anti-correlaciones indican que un evento en el presente hace menos probable que el mismo evento ocurra en el futuro.

DFA también provee información sobre la *duración* de las autocorrelaciones. Cuando los eventos presentes solo se correlacionan con eventos pasados muy cercanos, se dice que las correlaciones son de corto alcance, ya que implican un decaimiento rápido de sus dependencias temporales. Es decir, los eventos en las series temporales son prácticamente independientes entre sí y por lo tanto son procesos que no persisten en el tiempo (memoria a corto plazo). Por otro lado, cuando las correlaciones en las series temporales persisten a lo largo de varios órdenes de magnitud, se dice que el comportamiento presenta correlaciones de largo alcance, lo cual constituye una marca característica de "procesos con memoria a largo plazo". Matemáticamente se pueden caracterizar con una función llamada *ley de potencia*. Estas funciones son únicas dado que no tienen una *escala característica*, es decir, son libres de escala (8).

En DFA la gráfica de las fluctuaciones en función de diferentes escalas temporales puede ser aproximada con una recta de pendiente, α , conocida como *parámetro de autosimilaridad*.

Si $\alpha = 0,5$, la serie temporal no está correlacionada (similar a un proceso aleatorio) o tiene correlaciones de corto alcance (memoria a corto plazo). Si $0,5 < \alpha < 1$, la serie temporal presenta correlaciones de largo alcance (memoria a largo plazo). $\alpha > 1$ es indicativo de fuertes correlaciones persistentes (por ejemplo, las que se producen en oscilaciones) y valores de $\alpha < 0,5$ indican anti-correlaciones. Los valores de α a menudo son más sensibles al estrés, el envejecimiento y diferentes enfermedades que las medidas estadísticas tradicionales (1,9).

Resultados

En nuestro trabajo (1) demostramos que bajo condiciones de alimentación *ad libitum* los comportamientos de los ratones presentan una coexistencia de ritmos circadianos (~ 24 h), ultradianos (de ~ 12 , 8 y 6 h) y fluctuaciones de corto y largo alcance, dependiendo del comportamiento. Específicamente, en las series temporales de locomoción, el 100% de los ratones presentó ritmos circadianos, el 93% presentó ritmos ultradianos de ~ 12 h, y solo el 20 % ritmos ultradianos de ~ 8 y ~ 6 h. Además, en todos se observaron autocorrelaciones de largo alcance (memoria conductual de largo plazo) en las series de locomoción. En cambio, con respecto a la ingesta de alimentos, si bien 100% de los ratones exhibió ritmos circadianos, sólo entre el 17-20 % exhibió ritmos ultradianos de ~ 12 y 8 h, no se detectaron ritmos ultradianos de menor periodicidad, y en todos las autocorrelaciones fueron de corto alcance. Dada su mayor prevalencia, profundizamos el estudio de los ritmos ultradianos de ~ 12 h. Detectamos que, para un mismo individuo, la presencia de ritmos de ~ 12 h en un comportamiento no asegura la presencia de ritmos de ~ 12 h en el otro comportamiento, sugiriendo que son independientes entre sí en el mismo animal. Los ritmos de ~ 12 h en la ingesta de alimentos se expresan de forma intermitente en cada animal, a lo largo del experimento (se detectan sólo en ciertos momentos durante el experimento). Esa característica es individual, ya que las intermitencias en la expresión de los ritmos de ~ 12 h no están sincronizadas entre los animales. Por el contrario, los ritmos de ~ 12 h en la actividad locomotora son mucho más persistentes a lo largo de todo el experimento en cada individuo.

A pesar de la alta variabilidad interindividual, el paradigma de alimentación impuesto a los ratones afectó significativamente la expresión de ritmos de ~ 12 h, especialmente en el comportamiento de ingesta de alimentos. Un análisis cualitativo del comportamiento de ingesta de alimentos indica que los paradigmas RT tienden a aumentar, mientras que los paradigmas CR tienden a disminuir y eliminar la expresión de ritmos de 12 horas. Cuantitativamente: la cantidad de días donde se detectaron ritmos de ~ 12 h en las series temporales de ingesta aumentó con la RT, especialmente cuando se realizó durante las 12 h correspondientes a la fase de luz (día). Por otro lado, una RC indujo una desaparición de los ritmos ~ 12 h en el comportamiento de ingesta sobre el final del experimento. Esa pérdida de la ritmicidad de ~ 12 h se produce con diferentes velocidades dependiendo de si la RC se inicia durante la fase de luz (día) o de oscuridad (noche), pero se hace efectiva a medida que se consolida el nuevo paradigma de alimentación de RC con los días de experimento.

Para el comportamiento de locomoción, los ritmos de ~ 12 h fueron más robustos. Los paradigmas de RT no cambiaron significativamente la expresión de los ritmos de 12 h en la actividad locomotora, pero la variabilidad entre ratones disminuyó, lo que sugiere una consolidación de este ritmo. Cuando el paradigma de RC se realiza durante la fase de oscuridad (noche), detectamos mayor intermitencia de los ritmos de ~ 12 h en cada individuo, que resultó en una disminución significativa del número de días con expresión ritmos de ~ 12 h durante todo el experimento. Usando DFA evaluamos si la memoria conductual fue afectada por los paradigmas de alimentación impuestos. Encontramos que las RD modulan también, de manera particular, las propiedades de auto-correlación de ambos comportamientos. Para el comportamiento de ingesta y de locomoción, se observó que las dietas impuestas tienden a disminuir los valores de α , en la misma región de la escala temporal.

Por lo tanto, el paradigma de alimentación impuesto a los ratones modifica su dinámica rítmica y fluctuaciones autosimilares, es decir, afectan a los comportamientos de manera integral.

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo destacan la importancia de considerar los patrones dinámicos que coexisten en varias escalas de tiempo (ritmos circadianos, ultradianos y fluctuaciones autosimilares) para comprender el comportamiento animal como un sistema complejo, sensible a la modulación de señales ambientales, en este caso cambios en la alimentación.

El impacto de las restricciones dietarias sobre la fisiología y salud de los ratones es profundo, inclusive en contextos de seguridad alimentaria (sin desnutrición), como es el caso de nuestro trabajo. Así, sumamos evidencia a una cantidad creciente de investigaciones biomédicas que plantean la restricción alimentaria como una estrategia de intervención barata y poco invasiva para combatir diversas enfermedades o para incrementar la longevidad y el buen vivir humano (10, 14, 15). Una revisión reciente compila diferentes tipos de intervenciones dietarias y sus implicancias biológicas en modelos animales y en humanos (10). Recientemente se ha revisado cómo ciertas situaciones ambientales adversas, entre ellas la inseguridad alimentaria generada por la falta de acceso a una buena alimentación temprana, impacta en el desarrollo cerebral y en la salud mental en humanos (16).

Al plantearse como "una estrategia de intervención que contribuya al buen vivir humano" se está conceptualizando a **la alimentación como una tecnología**, es decir como un producto sociotécnico (17) que transforma el mundo y sus formas de vida (18). La dimensión socio-cultural de la alimentación viene siendo estudiada desde las ciencias sociales (19-21), demostrando cómo la alimentación es indisociable del desarrollo de la organización social de los humanos (19). Es decir, un enfoque desde los sistemas complejos debe abordarse transdisciplinariamente y considerar al proceso de alimentación humana no sólo como una forma de obtener nutrientes para la mantención o mejora individual de la vida, también como construcción de vínculos y sentidos sociales que puede, o no, potenciar la reciprocidad, afectividad y organización colectiva (20). Por ejemplo, para nuestros antepasados homínidos el cambio dietario que implicó el pasaje a la omnivoría (con creciente consumo de carnes) fue central en formas de modificaciones anatómicas, como el aumento del cerebro, facilitando el desarrollo de habilidades cognitivas y hábitos sociales nuevos (20, 21). Para obtener carne sistemáticamente fue necesaria la organización social colaborativa y la carne se convirtió en un bien común, cuya cocción se realizaba en un fogón comunitario, fortaleciendo el proceso de comensalidad que, a su vez, estructuró tiempos, espacios y cuerpos de formas complejas. Así, la alimentación fue central en el desarrollo de un sentido de pertenencia a una cultura o grupalidad (20). La alimentación es también un nodo central en los flujos energéticos que entrelazan a los organismos con sus ambientes (socio-metabolismos) y una forma de cuidado colectivo de la vida (22,23).

Un enfoque transdisciplinar también se viene desplegando en estudios sobre encarrilamiento de los relojes circadianos con los zeitgebers ambientales (6), que advierten sobre las dificultades que estamos atravesando como especie en los ambientes de sociedades industrializadas actuales. Estos nos exponen a condiciones ambientales que desafían cada vez más nuestra salud. Ejemplos típicos van desde la exposición permanente a luz artificial (24), que reduce la cantidad de horas de sueño y, por lo tanto, la calidad del descanso, hasta el acceso a alimentos con baja capacidad nutricional, poca diversidad de nutrientes (25) o con escaso o nulo acceso a la alimentación, como sucede en territorios con poblaciones empobrecidas (26).

Conceptualizar a la alimentación desde la complejidad y como tecnología estratégica para el buen vivir implica reflexionar sobre sus impactos en territorios específicos. En Argentina hay evidencias de una creciente inseguridad alimentaria. Entre 2014-2016, la inseguridad alimentaria moderada o severa de la población fue de un 19,1 % y aumentó a 35,8 % entre

2018-2020 (27). Siendo un país excedentario en alimentos, la dificultad de los hogares radica fundamentalmente en la accesibilidad a los mismos. Por ello se generaron programas estatales destinados a garantizar la seguridad alimentaria y su transición a un enfoque de soberanía alimentaria, con éxitos parciales (28). En 2019, un relevamiento de comedores comunitarios, merenderos y copas de leche en Córdoba (29) reveló que se alimentaban alrededor de 22.275 personas diariamente en dichos espacios. Las preparaciones del almuerzo/cena fueron poco diversas, mayoritariamente a base de cereales, con escaso acceso a carnes y mínimo acceso a verduras (30). La pandemia profundizó los procesos de hambre colectiva en Argentina. La cantidad de comensales de comedores comunitarios se duplicó o triplicó dependiendo el territorio: la pérdida de empleo, la imposibilidad de salir a trabajar redujeron los ingresos familiares, afectando de manera directa su alimentación (31). A finales de 2023, el 9,4 % de la población no llegaba a cubrir sus necesidades básicas de alimentación (32). En enero del 2024, ese porcentaje aumentó al 15 % y la Canasta Básica Alimentaria aumentó 18,6 % y los precios de los alimentos se incrementaron hasta un 69,7% (32). Recientemente, más de 700 pediatras, en su mayoría miembros de la Sociedad Argentina de Pediatría, advirtieron sobre “la progresiva y profunda inequidad en la distribución de los recursos en Argentina, que pone en riesgo toda la vida social, incluso el acceso a los alimentos básicos” (33).

Recapitulando, numerosos estudios biomédicos vienen planteando la centralidad de la alimentación como intervención estratégica para el buen vivir humano, es decir como una tecnología. Conceptualizar a la alimentación como una tecnología para moldear la salud humana explicita la necesidad de profundizar la articulación transdisciplinaria de las investigaciones, poniendo foco en territorios locales. La realidad actual en Argentina evidencia una creciente inseguridad alimentaria, que impacta negativamente en la posibilidad de nutrición. Enfatizamos cómo dicha realidad podría impactar también en la generación de vínculos, sentidos y organización social de nuestras comunidades. Finalizamos este artículo proponiendo el marco conceptual de las tecnologías entrañables (18) para repensar/reconstruir nuestro vínculo con la alimentación, enfatizando la necesidad de co-construir nuevas epistemologías junto a los feminismos populares y la agroecología, sectores que vienen desarrollando prácticas concretas contra la inseguridad alimentaria (Figura 2), poniendo en el centro el cuidado de la vida, la soberanía de cada pueblo de definir sus propias políticas alimentarias, el tipo de alimentos que se produce y consume, el modo de producción y origen de los mismos, la forma de distribución y el acceso a la tierra para producirlos (34).



Figura 2.
La alimentación como tecnología implica pensar desde territorios específicos

Figura 2.

Figuras ilustrativas obtenidas con un modelo de inteligencia artificial generativa llamado Stable Diffusion (35). Reflejan escenarios futuristas de territorios latinoamericanos, donde es habitual la preparación colectiva de alimentos y la comensalidad, concepto del área de la antropología alimentaria, que permite abarcar a la alimentación en su dimensión social y cultural, además de la dimensión nutricional-biológica. Las mujeres son las que habitualmente garantizan la alimentación en comedores comunitarios, donde principalmente asisten niñas y niños. Sin estos trabajos usualmente invisibilizados, ¿cómo serían los índices de seguridad alimentaria en Argentina? ¿Para quienes resulta saludable/rentable diseñar y producir tecnologías alimenticias sin incluir un enfoque de derechos humanos?

@divulga

Agradecimientos

A la Lic en Comunicación Anabella Antonelli y al Dr. Eduardo Garbarino-Pico por la lectura y comentarios críticos del artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Kembro JM, Flesia AG, Acosta-Rodríguez VA, Takahashi JS, Nieto PS. Commun Biol. Mar 9;7(1):303. doi: 10.1038/s42003-024-05991-3 (2024)
2. Parisi, G. Physics complexity and biology. Adv. Complex Syst. 10, 223–232 (2007)
3. Guzmán, D. A. et al. The fractal organization of ultradian rhythms in avian behavior. Sci. Rep. 7, 684 (2017)
4. Golombek DA. Cronobiología Humana. Ritmos y Relojes Biológicos en la Salud y en la Enfermedad. Universidad Nacional de Quilmes 2008 ISBN:978-987-558-130-2
5. Schibler U, et al, Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 80:223-32. doi: 10.1101/sqb.2015.80.027490.(2015)
6. Roenneberg T, Foster RG, Klerman EB. The circadian system, sleep, and the health/disease balance: a conceptual review. J Sleep Res. 31(4):e13621. doi: 10.1111/jsr.13621. (2022)
7. Morris, M., Yamazaki, S. & Stefanovska, A. Multiscale time-resolved analysis reveals remaining behavioral rhythms in mice without canonical circadian clocks. J. Biol. Rhythms 37, 310–328 (2022)
8. Hardstone R, et al. Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations. Front Physiol. 3:450. doi: 10.3389/fphys.2012.00450 (2012)
9. Goldberger, A. L. et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc. Natl Acad. Sci. USA 99, 2466–2472 (2002)
10. Acosta-Rodríguez, V. A., Rijo-Ferreira, F., Green, C. B. & Takahashi, J. S. Importance of circadian timing for aging and longevity. Nat. Commun. 12, 2862 (2021)
11. Acosta-Rodríguez, et al. Mice under caloric restriction self-impose a temporal restriction of food intake as revealed by an automated feeder system. Cell Metab. 26, 267–277 (2017)
12. Flesia, A. G., Nieto, P. S., Aon, M. A. & Kembro, J. M. Computational approaches and tools as applied to the study of rhythms and chaos in biology. Methods Mol. Biol. 2399, 277–341 (2022)
13. Kembro, J. M. & Flesia, A. G. Matlab code for example for five-step wavelet analysis (GaMoSEC) of rhythmic dynamics, example from Yeast time series. figshare <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.21545385> (2022).
14. Speakman J, Johnstone A, Moholdt T, Panda S, Klein S, Parker BL, Goodyear L. Focus on diet and exercise. Cell Metab. 34(10):1416-1419. doi:10.1016/j.cmet.2022.09.011. PMID: 36198285 (2022)
15. Deota S, Panda S. Aligning mealtimes to live longer. Science.10;376(6598):1159-1160. doi: 10.1126/science.adc8824 (2022)
16. Cánepa ET, Berardino BG. Epigenetic mechanisms linking early-life adversities and mental health. Biochem J. 481(10):615-642. doi: 10.1042/BCJ20230306 (2024)
17. Wajcman J, El Tecnofeminismo, ediciones cátedra Univesitat de Valencia, ISBN 9788437623177, (2006)
18. Quintanilla MA, Parselis M, Sandrone D y Lawler D. Tecnologías entrañables. ¿Es posible un modelo alternativo de desarrollo tecnológico? Los libros de la catarata, Madrid, (2017)

19. Aguirre P. Una historia social de la comida, Lugar Editorial, Buenos Aires, 2017. ISBN 978-950-892-540-4
20. Aguirre P. La desigualdad, la comida y los cuerpos de clase. Nueva Sociedad No 311, mayo-junio de 2024, ISSN: 0251-355
21. Arrieta, E. La invención de la comida 1era edición, CABA, El gato y la caja, 2023, ISBN: 9786319005912
22. Rossi, L. Teoría Política de la Comida. Una crítica ecológico-comunal en tiempos de colapso. Ed. Muchos Mundos. Bs. As (2023).
23. Huerta G, Bocco R. Relatos Encarnados. Reflexiones sobre prácticas re-productivas pecuarias en el habitar rural-campesino de la pampa de Pocho en clave de interdependencia. Hábitat rural-campesino: tensiones y disputas en la producción del territorio. Lugar: Buenos Aires; Año: 2022; p. 153- 174. ISBN 978-987-3627-63-7
24. Zielinska-Dabkowska KM, Schernhammer ES, Hanifin JP, Brainard GC. Reducing nighttime light exposure in the urban environment to benefit human health and society. Science.380(6650):1130-1135. doi: 10.1126/science.adg5277 (2023)
25. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. Diabetologia. 63(11):2253-2259. doi: 10.1007/s00125-020-05238-w. (2020)
26. FAO, FIDA, UNICEF, PMA y OMS. 2024. Versión resumida de El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2024: Financiación para poner fin al hambre, la inseguridad alimentaria y todas las formas de malnutrición. Roma. <https://doi.org/10.4060/cd1276es>
27. FAO, FIDA, OPS, WFP, UNICEF. América Latina y el Caribe: Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional 2021: estadísticas y tendencias. Santiago: FAO; 2021
28. Abeyá Gilardon, EO. Una evaluación crítica de los programas alimentarios en Argentina. Salud Colectiva, 12(4):589-604. doi: 10.18294/sc.2016.935 (2016)
29. Morales, S . Comer bien : con hambre no hay futuro- 1a ed.- Córdoba : Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Sociales, 2023. Libro digital, PDF <https://sociales.unc.edu.ar/content/campa-comer-bien-aqu-el-informe-preliminar>
30. Ballesteros M S. et al., salud colectiva 18:e3835. Universidad Nacional de Lanús. doi: 10.18294/sc.2022.3835 (2022)
31. Angeli,MJ. y Huergo, J. Ahora viene toda la familia al comedor”. Espacios de comensalidad infantil antes y durante la pandemia Cuadernos del CIPeCo. Vol. 1, Nº 2, julio-diciembre 2021. ISSN 2796-8383 / FCC-UNC
32. Merlo Vijarra M, Fons ML. La lucha por la alimentación digna en Argentina: perspectivas y desafíos. Fundeps. <https://fundeps.org/lucha-alimentacion-digna-arg/> (2024)
33. Periodico Pausa 2024 <https://www.pausa.com.ar/2024/07/pediatras-publicaron-una-carta-titulada-no-al-hambre-de-las-nineces-en-argentina/>
34. Korol, C. Somos tierra, semilla, rebeldía: mujeres, tierra y territorio en América Latina. GRAIN, Acción por la Biodiversidad y América Libre (2016).
35. Aplicación para generar imágenes fotorrealistas: <https://stablediffusion.com/>



Para citación de este artículo: NIETO, Paula S; FLESIA, Ana G; KEMBRO, Jackelyne M. (2024) “La alimentación como tecnología estratégica”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 86 - 94 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

A 30 años de las primeras publicaciones de Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba (1994–2024)

@divulga

Autores: CASTAGNA, Leonardo

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Ex integrante del Departamento de Química Biológica. CIQUIBIC- CONICET. Córdoba, Argentina.

Contacto: leonardocastagna@gmail.com

El presente artículo tiene el propósito de la puesta en valor de los pioneros aportes sobre Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba, conmemorando no sólo la celebración de los 60 años del Departamento de Química Biológica “Ranwell Caputto”, CIQUIBIC – CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Córdoba - Argentina (1963 - 2023); sino también al cumplirse 30 años de las primeras publicaciones (1994 - 2024) sobre una Lectina S-Lac en la Retina de Pollo (1, 2, 3, 4).

Antecedentes del Proyecto de Investigación

En Septiembre de 1987, a pocos días de haber dado mi último examen de la carrera de Bioquímica, recibí la noticia que en el CIQUIBIC estaban entrevistando a candidatos que quisieran incorporarse a alguno de sus laboratorios. Así fue como conocí al Dr. Carlos Landa, que meses antes había regresado al país después de su experiencia de post-doctorado. Recién comenzaba la búsqueda de su primer tesista, con una propuesta de trabajo sobre “*lectinas endógenas en vertebrados*”; y abriendo así el horizonte a una nueva línea de investigación diferente a la del Dr. Hugo Maccioni, su director de tesis.

Las “Lectinas” son proteínas que tienen la propiedad de reconocer de manera específica diferentes residuos de carbohidratos; y las más conocidas pertenecientes al reino vegetal, entre otras aplicaciones, se las ha utilizado en el estudio de la estructura de carbohidratos presentes en otras moléculas complejas, los glicoconjugados. En ese momento era limitada la descripción de lectinas provenientes del reino animal, por lo que el conocimiento disponible para trabajar con estas proteínas aún era escaso.

En aquel entonces, el CIQUIBIC ya se destacaba, entre otras líneas de investigación, en el estudio de los “glicoconjugados”, una amplia familia de moléculas de naturaleza química diversa que posicionaba a este centro como una institución de notable trayectoria y referencia reconocida en el estudio de estas moléculas en el contexto de las células de vertebrados.

Sin embargo, en el caso de las lectinas, no se contaba con antecedentes ni experiencia sobre cómo trabajar con ellas en general. Esto no solo ocurría en otros centros de investigación de la Universidad Nacional de Córdoba, sino que tampoco se tenía conocimiento formal de la existencia de grupos de referencia en América Latina dedicados específicamente al estudio de las galectinas.

Dada la experiencia del Dr. Landa en el conocimiento de la retina de pollo y el estudio de glicoconjugados en dicho contexto, la hipótesis del trabajo de investigación fue buscar “lectinas endógenas” que sean propias a ese modelo biológico. Dejando también abiertas preguntas más audaces respecto a qué glicoconjugados podrían resultar sus ligandos naturales, y también en qué procesos biológicos de la retina podría estar asociados la interacción lectina-glicoconjugado.

Primeros hallazgos:

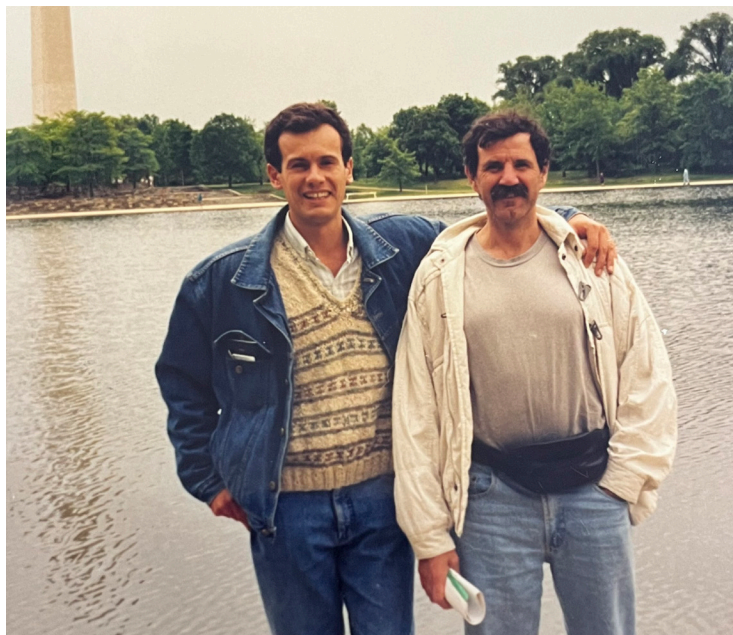
presencia de una Lectina que reconoce la estructura β -Galactosa

La primera pregunta a responder fue si en la retina de pollo había lectinas endógenas. En este sentido con el propósito de romper la interacción lectina-ligando, y así disponer de lectinas en forma soluble para su estudio, los primeros pasos consistieron en estandarizar las condiciones de preparación de homogenatos de retina en medios salinos suplementados con diferentes carbohidratos simples.

Por otra parte, fue necesario estandarizar las condiciones de un ensayo de aglutinación de glóbulos rojos de conejo, como un método de fácil y rápida aplicación que permitiese poner en evidencia la presencia de lectinas y también identificar el grado de especificidad por una estructura de carbohidrato en particular.

Las evidencias preliminares indicaron que sólo la presencia de lactosa en el medio salino, y no de otros azúcares, fue capaz de romper la interacción lectina - ligando; y este hallazgo indicaba la presencia de una “Lactolectina”, como se las denominada en ese entonces. Además, la actividad hemaglutinante de los extractos solubles específicamente se inhibían en la presencia de estructuras β -Galactosa, razón por la cual estas proteínas también comenzaron a llamarse “Galactolectinas, o Galectinas” (1).

Por otra parte, estos sencillos experimentos de hemaglutinación, pusieron en evidencia que la Lectina tenía un patrón de expresión diferente en función del desarrollo embrionario y adulto de la retina de pollo, lo que hacía al hallazgo aún más interesante (1).



Fotografía 1. Carlos Landa y Leonardo Castagna, Washington Mayo 1994

Para continuar con la caracterización físico-química de la Lectina de retina de pollo, fue necesario que se sintetizara una resina de Lactosyl-Sepharosa, dado que las resinas de afinidad comerciales disponibles en ese momento no resultaron efectivas. Luego de la purificación de la Lectina, se pudo continuar con la determinación del peso molecular, punto isoeléctrico, entre otros (1). ¿Estas características confirmaban su parentesco con la Familia de Galectinas, proteínas de estructura conservada en función de la evolución, descriptas en diferentes modelos biológicos (5).

El suero anti-Galectina: una herramienta para nuevos hallazgos

Por las limitaciones de obtener, a partir de la retina de pollo, cantidad suficiente de proteína para inmunizar conejos, y habiéndose estandarizado un método de purificación de Galectinas se decidió utilizar como antígeno una Galectina purificada de hígado de pollo (1). El suero anti-Galectina que se obtuvo permitió confirmar por técnicas de inmunoblot la reactividad contra la Galectina de retina de pollo, como así también por técnicas de inmunofluorescencia, describir su presencia en células de retina cultivadas in vitro y en cortes histológicos (2).

Estos resultados de microscopía óptica pusieron de manifiesto que la Galectina presentó un patrón de expresión diferente durante el desarrollo de la retina. En estadíos embrionarios tempranos,



Fotografía 2. Jovenes del CIQUIBIC, 1993

su expresión se observó en las capas celulares externas; y por el contrario, en estadíos embrionarios tardíos y adulto, se observó no sólo una fluorescencia difusa presente en todas las capas celulares, sino también una fluorescencia intensa en forma de gránulos en la capa de fotorreceptores de la retina (2).

Luego, se realizaron estudios de microscopía electrónica con el propósito de describir la localización de la Galectina a nivel de ultraestructura. Tomando como referencia un estadio adulto del desarrollo de la retina, la marcación sólo se observó en el citoplasma y núcleo de las células de Müller, células gliales que atraviesan toda la extensión de las capas celulares de la retina; y en este sentido, la Galectina podría asociarse a procesos inmunomoduladores. Por otra parte, también se observó en la capa de fotorreceptores una marcación en grupos de mitocondrias presentes en conos, y no en bastones; y en vista de ello, la Galectina podría participar en la modulación de algún proceso funcional de estas organelas asociado también a este tipo de células fotosensibles (6).

Primeras Publicaciones y Tesis Doctoral

Pasaron 6 años desde la primera entrevista con el Dr. Landa en Septiembre de 1987 hasta la aceptación para publicar el primer trabajo en Septiembre de 1993, en el que se describió la

caracterización bioquímica de la Galectina de retina de pollo (1). Para celebrar este logro, con el Dr. Landa buscamos financiamiento para presentar en el ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology, Mayo de 1994) los nuevos hallazgos sobre la localización celular y tisular de la Galectina, segundo trabajo que recién se aceptó para su publicación en Julio de 1994 (2 y 3). Este viaje nos permitió compartir la experiencia de conocer juntos diferentes universidades y centros de investigación en las ciudades de Baltimore, Washington, Frederick, Nueva York, y Chicago, aprovechando la oportunidad de tener amigos y conocidos en común. Finalmente el trabajo de tesis se presentó en Diciembre de 1994 con el título “Lectinas Endógenas en el Sistema Ocular – Caracterización Bioquímica y Distribución Tisular y Celular de una Lectina S-Lac en Retina de Pollo” (4). De esta manera cerrábamos con el Dr. Landa un año con grandes cosechas y la satisfacción compartida, de que a pesar de haber comenzado sólo con preguntas, alcanzamos los objetivos con dedicación, humildad, paciencia, esperanza, compromiso, y disciplina.

Trabajos en colaboración, y nuevos horizontes

Todo el conocimiento que se adquirió durante el desarrollo de esta nueva línea de investigación, se compartió con entusiasmo, inquietud y generosidad con otros grupos de investigación, ya sea tanto la estandarización de un método para la purificación de Galectinas en general, como también el suero anti-Galectina que se obtuvo; y así se establecieron trabajos en colaboración que permitieron la caracterización y estudio de Galectinas en otros modelos biológicos (7, 8, 9, 10, 11, 12), e incluso en algunos casos resultando el inicio de otras líneas de investigación.

Sin duda alguna, la colaboración más importante y trascendente de todas la que se estableció a partir de estos primeros hallazgos de Galectinas, es que junto con el Dr. Gabriel Rabinovich, en ese momento estudiante de post-grado, se logró purificar e identificar una “Galectina” en “macrófagos activados de rata”, un modelo biológico de células inmunocompetentes (8, 9, 10). Así también a partir de estos hallazgos, tímidamente las Galectinas fueron tomando protagonismo en nuevos ámbitos del conocimiento (13); y entre tantos y valiosos logros, genuinamente pudo concretarse en el año 2023 la creación de GalTec (14), empresa de base tecnológica cuyo desafío se proyecta al campo de la salud en el tratamiento de patologías asociadas a desórdenes en el sistema inmunológico, como la autoinmunidad y el cáncer.



Fotografía 3. ARVO, May 1994

Agradecimientos

Junto con el Dr. Carlos Landa, siempre de nuestra parte hubo un gesto de gratitud hacia el Dr. Hugo Maccioni (1941-2022), no sólo por ser parte de la comisión de tesis de este trabajo de investigación y aportar sus críticas a las primeras publicaciones, sino también por su incondicional y desinteresado apoyo tanto para darnos un espacio en su laboratorio, como financiar económicamente el proyecto hasta que fuera posible disponer de fondos propios.

Agradecer a tantos integrantes del CIQUIBIC de ese entonces, que desde esa mística de hermandad también recibí durante mi formación el aporte de su experiencia generosa y aliento incondicional; y a quienes aún hoy recuerdo con especial cariño y respeto profesional.

Quiero mencionar de modo especial al Dr. José Luis Daniotti (1965-2020), con quien además de ser compañeros de la escuela primaria en Jesús María, entablamos una fuerte amistad a partir de nuestro reencuentro en la carrera de Bioquímica; y por otra parte, como los integrantes más jóvenes del Grupo de Maccioni, tuvimos a cargo el rediseño del “viejo bioterio” para transformarlo en el “Laboratorio del Fondo”, espacio común donde recibiríamos a los nuevos tesisistas del Dr. Maccioni.

Finalmente agradecer a Graciela, mi fiel e incondicional esposa, que junto con mi gran amigo el Dr. Daniotti, hace algunos años me alentaron a escribir este resumen, no sólo como un relato breve para darlo a conocer a mi familia, amigos y colegas, sino también a modo de una puesta en valor de los pioneros aportes de este trabajo de investigación que desde esta universidad resultaron claves para la “Historia de las Galectinas”.

Referencias Bibliográficas

1. Castagna LF, Landa CA (1994): Isolation and Characterization of a Soluble Lactose-Binding Lectin from Postnatal Chicken Retina. *J Neurosci Res.* 37:750-758.
2. Castagna LF, Landa CA (1994): Distribution of an Endogenous 16-kd S-Lac Lectin in the Chicken Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35 (13):4310-4315.
3. Castagna L, Landa C (1994): Expression of a C-16 Type Soluble Binding Lectin by the Chicken Neural Retina. Annual Meeting of ARVO – May 1994
4. Castagna LF (1994). Lectinas Endógenas en el Sistema Ocular – Caracterización Bioquímica y Distribución Tisular y Celular de una Lectina S-Lac en la Retina de Pollo. Tesis de Doctorado – Universidad Nacional de Córdoba / Facultad de Ciencias Químicas / Departamento de Química Biológica / CIQUIBIC-CONICET (Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba).
5. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DNW, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt AM, Hirabayashi J, Hughes K, Kasai K, Raz A, Rigby PWJ, Rini JM, Wang JL (1994): Galectins: a family of animal β -galactoside-binding lectins. *Cell* 76:597.
6. Maldonado CA, Castagna LF, Rabinovich GA, Landa CA (1999): Immunocytochemical Study of the Distribution of a 16 kDa Galectin in the Chicken Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40 (12): 2971-2977.
7. Castagna L, Beltramo D, Luna J, Landa C, Juarez P (1994): Immunocytochemical and Immunocytochemical Detection of a Soluble Lactose Binding Lectin in the Rabbit Cornea. Annual Meeting of ARVO – May 1994
8. Rabinovich GA, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE (1966): Regulated Expression of a 16 kd Galectin-like Protein in Activated Rat Macrophages. *J Leukoc Biol* 59:1-8.
9. Rabinovich GA, Modesti NM, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE (1997): Specific Inhibitor of Lymphocyte Proliferation and Induction of Apoptosis by CLL-I, a β -Galactoside-binding Lectin. *J Biochem* 122:365-373.
10. Rabinovich GA, Iglesias MM, Castagna LF, Modesti NM, Wolfenstein-Todel C, Riera CM, Sotomayor CE (1998): Activated Rat Macrophages Produce a Galectin-1-like Protein that Induces Apoptosis of T Cells: Biochemical and Functional Characterization. *J Immunol* 160:4831-4840.
11. Iglesias MM, Rabinovich GA, Ambrosio AL, Castagna LF, Sotomayor CE, Wolfenstein-Todel C (1998): Purification of Galectin-3 from Ovine Placenta: Developmentally Regulated Expression and Immunological Relevance. *Glycobiology* 8(1):1-7.

12. Gorski JP, Liu FT, Castagna LF, Osdoby P (2002): New Alternatively Spliced form of Galectin-3, a Member of β -Galactoside-binding Animal Lectin. *J Biol Chem* 277:18840-18848.
13. Rabinovich GA (1999): Caracterización bioquímica, molecular, y funcional de una lectina específica de azúcares β -galactósido en macrófagos activados, implicancias en la regulación inmune. Tesis de Doctorado - Universidad Nacional de Córdoba / Facultad de Ciencias Química / Departamento de Bioquímica Clínica / Cátedra de Inmunología.
14. Lanzamiento de GALTEC, una empresa de base tecnológica (2023). CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas).

Para citación de este artículo: CASTAGNA, Leonardo (2024) "A 30 años de las primeras publicaciones de Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba (1994–2024)", en *Revista Bitácora Digital* Volumen 11. N° 15. Pp. 95 - 100 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Cambio a solventes más verdes: reto, oportunidad y estrategia

Change to greener solvents: challenge, opportunity and strategy

Autores: ESPECHE, María J.^{a b 1}; GALVÁN, María C.^{a b 1}; ROSSI, Laura I.^{a b *}

Filiación Institucional: ^a. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica, SuNaLab. ^b INFIQC - CONICET. Córdoba - Argentina. ¹ Autores con igual contribución.

Contacto: laura.isabel.rossi@unc.edu.ar

Resumen

Optar por procesos químicos más sostenibles es una estrategia a futuro, que mejorará nuestra calidad de vida en todos los aspectos.

La Química Verde surge a causa de los impactos ambientales negativos causados por el uso de compuestos químicos, debido a su toxicidad y peligrosidad. Se basa en 12 Principios y propone metodologías y técnicas para reducir el uso de sustancias tóxicas y reducir residuos peligrosos en toda etapa del proceso químico, entre otros. En función de estos conceptos y propuestas sustentables, grandes empresas farmacéuticas realizaron guías de clasificación de solventes de acuerdo a la salud, ambiente y seguridad.

El presente trabajo busca realizar un análisis crítico a cambios sobre reacciones conocidas basados en la Química Verde. La búsqueda bibliográfica nos permitió observar que las alternativas sustentables presentan resultados prometedores no sólo en cuanto al rendimiento sino también en la minimización de impactos a la salud y al medio ambiente.

Abstract

Choosing more sustainable chemical processes is a strategy for the future, which will benefit our quality of life in all aspects.

Green Chemistry arises because of the negative environmental impacts caused by the use of chemical compounds, due to their toxicity and hazardousness. It is based on 12 Principles and proposes methodologies and techniques to reduce the use of toxic substances and reduce hazardous waste at each step of the chemical process, and others. Based on these concepts and sustainable proposals, pharmaceutical companies have developed guidelines for the classification of solvents with regard to health, environment and safety.

This paper aims to critically analyze changes in known reactions based on Green Chemistry. The bibliographic search allowed us to observe that sustainable alternatives showed promising results not only in terms of the yield as well as in the minimization of health and environmental impacts.

Palabras claves

Solventes, Química Verde, Sustentabilidad, Métricas Verdes.

Introducción

El uso de solventes es habitual en un laboratorio de química tanto en el ámbito industrial o servicios como en docencia o investigación. Se espera, en general, que el solvente disuelva una o más sustancias a fin de tener una mezcla homogénea. Para esto, se analizan las propiedades de los compuestos a utilizar u obtener y así elegir el solvente que permita mantener disueltos a los reactivos mientras se lleva adelante la reacción química de interés.

A lo largo de la historia, el foco ha estado puesto en obtener el más alto rendimiento del producto deseado con el mayor grado de pureza, el solvente donde se obtuvieran estos dos resultados, con mucho, sería el mejor. Sin embargo, ya es tiempo de ampliar ese simple análisis por otro que involucre al resto de las variables presentes en una reacción química. Aquí el solvente juega un papel preponderante puesto que, por lo general, es el que aporta más masa y, si no es recuperado, es la mayor fuente de residuo peligroso.

En este punto, se plantea la disyuntiva: *¿el cambio de solvente se puede considerar como una tecnología estratégica o sólo es una adecuación de lo existente?* Este análisis necesita de algunas consideraciones previas sobre ambiente, sociedad, calidad de vida y población.

Las primeras preocupaciones sobre el medio ambiente se produjeron en 1949, pero pasaron a un primer plano en 1968 a partir de la conocida Conferencia de la Biósfera (1)(2). A partir de allí y a través de conferencias, acuerdos políticos y avances en la investigación química y la ingeniería ecológica, las empresas han buscado cambiar sus hábitos de producción y desarrollo de productos. Por otra parte, el aumento de la población mundial dio lugar al incremento de producción de alimentos con una industrialización excesiva, lo que provocó tanto una mayor contaminación como el paulatino agotamiento de recursos naturales. A pesar de la contribución en el mejoramiento de la calidad de vida, las políticas gubernamentales se mantuvieron, en una primera etapa, alejadas de los impactos ambientales que el crecimiento de las actividades industriales podría causar en el planeta (3). Así, la Química Verde surgió ante los problemas y las preocupaciones medioambientales por el crecimiento de las actividades industriales, aun cuando esto fue un hito en la evolución económica mundial.

Química Verde (*Green Chemistry*)

Los principales objetivos de la Química Verde son: el desarrollo de métodos y técnicas capaces



de reducir los residuos peligrosos y la no generación de sustancias peligrosas en cualquier actividad que involucre a la química. En la década de 1990, Paul Anastas y John Warner presentaron los 12 Principios de la Química Verde, éstos proponen la minimización de riesgos tanto ambientales como sobre los seres humanos. *Los 12 Principios son:* 1. Minimizar la generación de residuos peligrosos; 2. Maximizar la economía atómica; 3. Utilizar procesos menos peligrosos; 4. Diseñar sustancias químicas más seguras (no peligrosas); 5. Utilizar solventes más seguros; 6. Diseñar para un

Figura 1.
12 Principios de la Química Verde

uso eficiente de la energía; 7. Utilizar materias primas renovables; 8. Minimizar derivados; 9. Utilizar catalizadores; 10. Diseñar para la degradación; 11. Monitorear la contaminación en tiempo real; 12. Prevenir accidentes (4). Estos principios son aplicables a cualquier actividad industrial (5).



Figura 2.
La Química y su entorno

Se puede observar que los 12 Principios, Fig.1, proponen acciones ambientales desde la planificación del producto hasta su síntesis, como así también el destino después de su utilización e incluyen un adecuado uso de la energía.

Los impactos al aplicar los conceptos abordados por la Química Verde son multidimensionales. Cada elección presenta consecuencias, tanto en el producto final como en todo el proceso que conlleva al mismo, desde el ambiente, la población, el analista e incluso la empresa (6).

Es importante tener conciencia de las fuentes de peligro, por ejemplo, el proceso de fabricación que puede implicar la liberación de emisiones tóxicas al aire

o filtraciones que contaminen aguas subterráneas o el uso de productos químicos que pueden resultar tóxicos no sólo para el personal sino también para la población, la flora y la fauna que se encuentren en las inmediaciones del lugar donde se llevan adelante procesos químicos, Fig. 2. Al mismo tiempo, se pueden predecir beneficios económicos generados a partir de la implementación de la Química Verde, principalmente, en los procesos químicos industriales, como la menor necesidad de inversiones en almacenamiento y tratamiento de efluentes, como así también en pagos de indemnizaciones por daños ambientales (7).

Solventes

En la década de 1990, se instaló el tema de los disolventes más respetuosos con el medio ambiente y los compuestos químicos más seguros (8)(9). Existen varias guías con respecto a la toxicidad de los disolventes, éstas fueron realizadas por distintas instituciones y/o empresas. Denis Prat y colaboradores elaboraron una tabla con la recopilación de estas guías en la que dividieron los disolventes en seis categorías, Fig. 3: “recomendado”, “recomendado o problemático”, “problemático”, “problemático o peligroso”, “peligroso” y “altamente peligroso” (10).

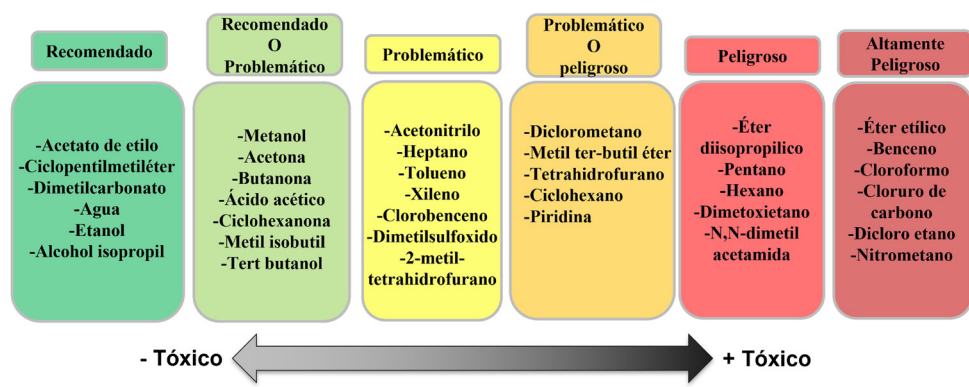


Figura 3.
Clasificación de disolventes publicada por Prat et al., 2014 (10)

Por lo general, cuando se plantea una reacción química, los solventes representan más de la mitad de la materia usada. Por lo tanto, limitar su cantidad y seleccionar los “más ecológicos” permite una reducción significativa del impacto ambiental. Como se mencionó con anterioridad, existen guías de solventes realizadas de acuerdo con el criterio de cada empresa o investigador, y sirven de ayuda a la hora de elegir un solvente según el proceso. Una de las guías fue realizada por Pfizer, y está orientada a la química medicinal (11). Esta guía clasifica a los solventes en tres categorías: “preferidos”, “utilizables” e “indeseables”. Para esta última categoría, se dan consejos para la adecuada sustitución de estos. Las guías de AstraZeneca (AZ) (12), GlaxoSmithKline (GSK) (13) y CGI-PR (14) presentan la misma estructura de colores y clasificación con palabras pero se evalúa a los solventes con criterios diferentes entre sí como ser salud, medio ambiente y/o análisis de ciclo de vida. Cada criterio se puntúa del 1 al 10 y se utilizan los colores verde, amarillo y rojo como códigos.

La guía de Sanofi (15), por el contrario, clasifica los solventes en cuatro clases: “recomendado”, “sustitución aconsejable”, “sustitución solicitada” y “prohibido”. Esta clasificación deriva de un análisis desde la seguridad, la salud, el medio ambiente, además de problemas industriales. Todo esto se encuentra resumido en la Tabla 1.

	AZ	GCI-PR	GSK	Pfizer	Sanofi
Agua	-	-	24	Privilegiado	Recom.
MeOH	19	14	14	Privilegiado	Recom.
EtOH	16	13	17	Privilegiado	Recom.
Acetona	21	15	15	Privilegiado	Recom.
Ciclohexanona	-	14	20	-	sust. aconsej.
Acetato de metilo	-	14	14	-	sust. aconsej.
Acetato de etilo	18	15	16	Privilegiado	Recom.
THF	23	16	4	Usable	sust. aconsej.
anisol	18	13	18	-	Recom.
Hexano	26	21	1	Indeseable	Prohibido
Tolueno	22	18	11	Usable	sust. aconsej.
Cloroformo	-	18	4	Indeseable	Prohibido
DCE	-	19	4	Indeseable	Prohibido
ACN	24	14	14	Usable	Recom.
DMSO	8	15	14	Usable	sust. aconsej.
Ácido fórmico	20	15	-	-	Requiere sust.
Ácido acético	17	15	17	Usable	sust. aconsej.

Tabla 1.

Tabla resumida de la clasificación de solventes por distintas empresas

Síntesis de compuestos orgánicos con cambios de reactantes y/o solventes más verdes

Los daños a la salud o al medio ambiente fueron las primeras causas para plantear nuevas rutas de síntesis teniendo en cuenta los principios de la Química Verde, desarrollando así una síntesis *green*.

Síntesis tradicional para obtener *o*- y *p*-nitrofenol

La reacción tradicional de nitración de fenol se lleva a cabo utilizando ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. Esta mezcla es usada como agente nitrante y son conocidos como reactivos peligrosos y tóxicos, específicamente para la salud. El uso y la exposición a estos reactivos químicos, puede causar, entre otros, daño en la piel y en las mucosas del tracto res-

piratorio, Tabla 2.

Síntesis Green para obtener *o*- y *p*-nitrofenol

En el caso de la nitración del fenol, (16) el cambio más significativo es en el agente nitrante, donde se opta por usar nitrato de calcio $[Ca(NO_3)_2]$ y ácido acético como solvente. Este último en la guía de solventes no es el más recomendado, pero es un cambio favorable en comparación a los ácidos inorgánicos usados.

Ambos cambios representan menos toxicidad y peligrosidad a la síntesis tradicional, como lo muestran los códigos del Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias químicas (SGA), Tabla 2.





	Declaraciones de peligro	Pictogramas de peligro
ácido nítrico	H272: Puede agravar un incendio; comburente. H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H331: Tóxico en caso de inhalación. EUH071: Corrosivo para las vías respiratorias.	
ácido sulfúrico	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.	
nitrate de calcio	H302: Nocivo en caso de ingestión. H318: Provoca lesiones oculares graves.	
ácido acético	H226: Líquidos y vapores inflamables. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.	

Tabla 2.

Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias químicas (SGA) (Datos tomados de las fichas de seguridad de cada sustancia).

Por otra parte, realizando un análisis comparativo entre la síntesis tradicional y la síntesis *green* propuesta en términos de rendimiento, la primera presentó un menor rendimiento (85,47%) que la segunda (94,98%), Tabla 3. Es decir que los cambios realizados, además de presentar ventajas por ser menos riesgosos en cuanto a la manipulación de reactivos peligrosos y tóxicos, se obtuvo también un excelente rendimiento.

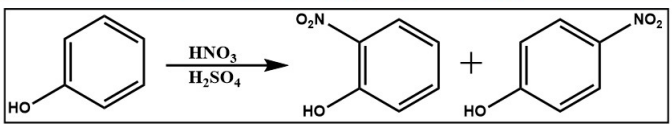
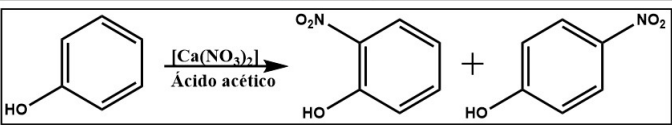
Reacción tradicional <i>o</i> - <i>p</i> -nitrofenol	Rendimiento
	85,47%
Reacción green <i>o</i> - <i>p</i> -nitrofenol	Rendimiento
	98,94%

Tabla 3.

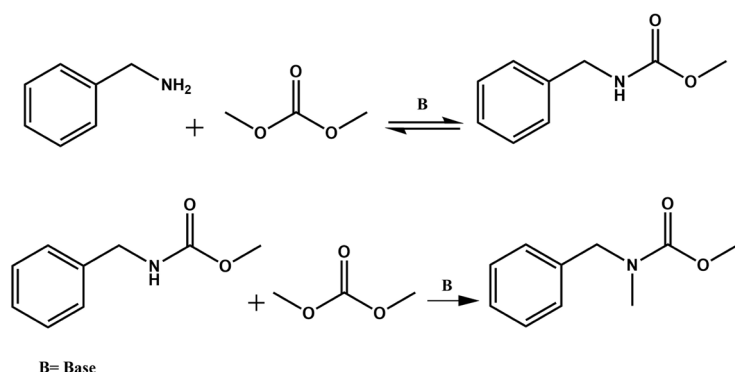
Comparación entre la síntesis tradicional y la green de acuerdo al rendimiento.

Dimetilcarbonato (DMC): reactante o solvente de reacción o solvente de análisis

El DMC es un compuesto benigno para el medio ambiente y es ampliamente utilizado como disolvente, en la síntesis orgánica (17). Es un reactivo no tóxico, no presenta problemas a la salud como irritación a la piel o en los ojos. En su hoja de seguridad es presentado sólo como un líquido inflamable (Indicaciones de peligro: H225 Líquido y vapores muy inflamables) y, de acuerdo a la tabla de solventes presentada por Prat, es uno de los solventes *green* más recomendados. El DMC ha sido y es muy estudiado (18), entre sus diversas aplicaciones, se pueden citar, ser un aditivo oxigenado para combustibles (nafta o diésel) que reemplaza al *t*-butilmetil éter (19), también puede reducir la tensión superficial de los combustibles diésel en el rango de ebullición, y una ventaja del DMC sobre otros candidatos como aditivos para combustibles, es que se descompone lentamente para formar CO₂ y metanol (20).

Dimetilcarbonato como agente de carboxilación y metilación

El DMC ha sido estudiado como agente de carboxilación como sustituto del fosgeno, el cual es una sustancia química corrosiva y puede causar graves irritaciones y quemaduras en la piel y los ojos (Indicaciones de peligro: H280 Contiene gas a presión, puede explotar si se calienta; H330 Mortal si se inhala; H314 Provoca quemaduras graves en la piel y daños oculares). Por ejemplo, la síntesis de carbamatos usando fosgeno es un proceso peligroso que además genera residuos tóxicos. En cambio, cuando se usa DMC la síntesis de carbamatos mejora en todos los aspectos. Cuando se utilizó aminas aromáticas y DMC como reactante en medio básico (*t*-butóxido de potasio) y a una temperatura de 90°C, se obtuvieron dos productos, Esquema 1.



Esquema 1.

Formación de carbamato y N-metilcarbamato a partir de anilina y benzamina y DMC como reactantes.

De acuerdo al tiempo de reacción, se pudo obtener tanto el carbamato como el N-metilcarbamato correspondiente, Tabla 4 (20). La presencia de una base fuerte permitió que las aminas aromáticas se comportasen como aminas alifáticas, las cuales son más nucleofílicas, logrando que la reacción se llevara a cabo con buenos rendimientos. También se observó que la síntesis no generó residuos y se obtuvo una selectividad controlada.

Reacción de aminas con DMC en presencia de <i>t</i> -butóxido de potasio			
Amina	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	
		Carbamato	N-metilcarbamato
<i>PhCH₂NH₂</i>	1	100	0
<i>PhCH₂NH₂</i>	30	32	68
<i>PhNH₂</i>	1	100	0
<i>PhNH₂</i>	180	60	40

Reflujo DMC (90°C). Relación molar amina:DMC:base= 1.0:40:1.2

Tabla 4.

Reacción de aminas con DMC en presencia de *t*-butóxido de potasio

Dimetilcarbonato como solvente de reacción

Evaluación del límite de sostenibilidad de la reacción de Delépine

La reacción de Delépine, llamada así por su descubridor Stéphane Marcel Delépine, es un método sintético tradicional para la formación de aminas primarias a través de la reacción de hexametilentetramina (HMTA) con un haluro de alquilo (21). Tradicionalmente, esta reacción es llevada a cabo en cloroformo. Indicaciones de peligro:

- H302: Nocivo en caso de ingestión
- H315: Provoca irritación cutánea
- H319: Provoca irritación ocular grave
- H331: Tóxico en caso de inhalación
- H336: Puede provocar somnolencia o vértigo
- H351: Se sospecha que provoca cáncer
- H361d: Se sospecha que puede dañar el feto
- H372: Perjudica a determinados órganos por exposición prolongada o repetida en caso de ingestión.

Como puede observarse, el CHCl_3 tiene incompatibilidades químicas y serios problemas de seguridad. Un segundo problema es la liberación de formaldehído durante la hidrólisis de la sal HMTA que no puede evitarse y debe evaluarse adecuadamente el riesgo antes de ser realizado. En la búsqueda de disolventes más verdes y sostenibles se utilizaron DMC, acetato de isopropilo, cireno, ciclopentanona, EtOAc e isopropanol, todos ellos fueron sustitutos eficaces del cloroformo. Cabe destacar que HMTA no se solubilizó en todos los solventes de reemplazo, pero la reacción procedió eficientemente como suspensiones para dar productos con excelente rendimiento y pureza. Por ejemplo, para obtener bencilamina, se optimizó la metodología con DMC, siendo una de las opciones más atractivas para la síntesis debido a su rendimiento de 99% frente al rendimiento en cloroformo de 97%, Fig. 4. Sin embargo, el objetivo estuvo puesto en sus características, ya que DMC ofrece mayor seguridad, es menos tóxico y menos inflamable que otros solventes tradicionales, es biodegradable y no contribuye al agotamiento de la capa de ozono (22).

Los rendimientos obtenidos con los otros solventes donde se llevó a cabo la reacción se encuentran resumidos en la Tabla 5. Allí también se encuentran las clasificaciones de los mismos otorgados por distintas empresas.

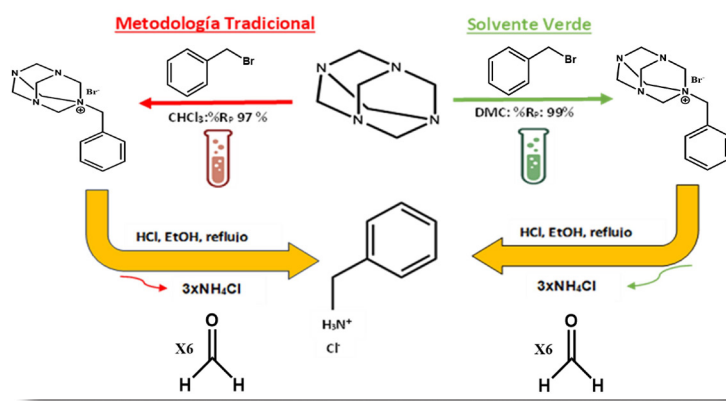


Figura 4.

Síntesis de bencilamina a través de la reacción de Delépine en CHCl_3 o DMC como solventes.

Solventes	Chem21 Ranking	GSK Ranking	Sanofi Ranking	Pfizer	AZ	ACS GCIPR	%R
CHCl_3	Peligroso		Peligroso	Peligroso		-	97
DMC	Recomendado	Recomendado	-	-	-	-	99
Acetato de Isopropilo	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	96
Ciclopentanona	-	-	Sustitución recomendada	-	-	-	99
EtOAc	Recomendado		Recomendado			-	99
Cireno	Sustitución recomendada	-	-	-	-	-	95
Isopropanol	Recomendado	-	Recomendado	Recomendado	-	-	96

Tabla 5.

Rendimientos de la reacción de Delépine en distintos solventes con sus clasificaciones de verdor o greenness.

Dimetilcarbonato como alternativa *green* al acetonitrilo en cromatografía líquida de fase reversa (RPLC)

Se propuso el uso de DMC como reemplazo de acetonitrilo (ACN). Indicaciones de peligro:

- H225: Líquido y vapores muy inflamables
- H302 + H312 + H332: Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación
- H319: Provoca irritación ocular grave.

En técnicas como RPLC, donde ACN es el solvente más utilizado. Este método, RPLC, es ampliamente elegido tanto en la determinación de principios activos farmacéuticos como en la identificación de impurezas y productos de degradación. Se analizaron las propiedades físico-químicas de DMC para conocer las ventajas o las posibles limitaciones que podría presentar. El DMC presentó un corte de longitud de onda a 220 nm que resulta un poco más alto que los solventes usados tradicionalmente (ACN y EtOH). Además, presentó mayor punto de ebullición y densidad, lo cual podría tenerse en cuenta a la hora de evaluar el gasto energético. El análisis comparativo de DMC, ACN y EtOH fue realizado con dos moléculas: cafeína y paracetamol. Se realizó un estudio de retención y medidas de curvas de Van Deemter. En líneas generales los resultados son muy prometedores, lo que indica que el DMC es capaz de tener una eficiencia comparable al ACN en este tipo de técnicas (23).

Inteligencia artificial (IA) y Química Verde

La inteligencia artificial puede tener un impacto significativo en el campo de la Química Verde como herramienta para los químicos en la búsqueda, diseño y uso de solventes orgánicos más sostenibles y eficientes, contribuyendo a acelerar y optimizar la búsqueda en la selección de solventes más adecuados para una aplicación específica teniendo en cuenta factores como la salud, seguridad y el impacto ambiental (facilitando el acceso a las guías de clasificación de solventes).

Además de lo expuesto en el párrafo precedente, la IA podría:

- ayudar en la optimización de procesos, sugiriendo solventes menos peligrosos, mejorar la eficiencia energética y reducir residuos;
- analizar y evaluar métricas verdes, como la eficiencia atómica y la toxicidad;
- evaluar la sostenibilidad de procesos y productos;
- simular y modelar procesos químicos para predecir comportamientos y minimizar impactos ambientales;
- ayudar a concientizar a científicos, industrias y público en general sobre la importancia de aplicar los conceptos y procedimientos de la Química Verde.

Por ejemplo, Rifan Hardian y colaboradores presentaron una nueva metodología para ampliar la aplicación de la IA en el diseño de materiales respetuosos con el medio ambiente, en línea con los Principios de la Química Verde. Estos investigadores desarrollaron materiales que resultaron exitosos al combinar el diseño de experimentos con un nuevo módulo de aprendizaje automático que comprende una máquina de vectores de soporte, un algoritmo evolutivo y una función de deseabilidad. Se utilizó este método de IA para llevar a cabo una electrosíntesis sustentable de un MOF (Metal Organic Framework). Otro parámetro que se pudo controlar en esta síntesis fue la selección del disolvente, que se pudo cuantificar utilizando los parámetros de solubilidad de Hansen, la polaridad y la constante dieléctrica, entre otros. Se obtuvo un producto de alta calidad mediante un proceso sustentable (MOFZIF-8 con 100% pureza, 88% de rendimiento y 86% de cristalinidad) (24).

Los científicos sugieren que la aplicación de la Inteligencia Artificial (IA) puede revolucionar y producir aplicaciones innovadoras en todos los campos de la Química. En la actualidad, las síntesis químicas en general consumen grandes cantidades de energía, donde se emiten gases de efecto invernadero, se generan residuos, entre otros (25). Dentro de la Química Verde, éstas son cuestiones que se deben tener en cuenta a la hora de plantear una síntesis química. Por lo tanto, la IA sería un buen complemento y herramienta para realizar un análisis completo sobre la sostenibilidad en la obtención de un dado producto a partir de un proceso sintético, Fig 5. Por ejemplo, la solubilidad de los compuestos es un tema fundamental cuando se necesita realizar una síntesis en un medio homogéneo, en este ámbito, la IA elaboró una herramienta denominada MACHINE LEARNING (ML) que busca dar solución a problemas prácticos mediante la construcción de un modelo estadístico (26). Esta herramienta puede predecir la solubilidad de los compuestos a través de datos empíricos y cálculos teóricos. Otra alternativa a esta problemática es usar otro programa creado por IA, donde se relacionan las estructuras de los compuestos químicos vs solubilidad de acuerdo con datos ya reportados.

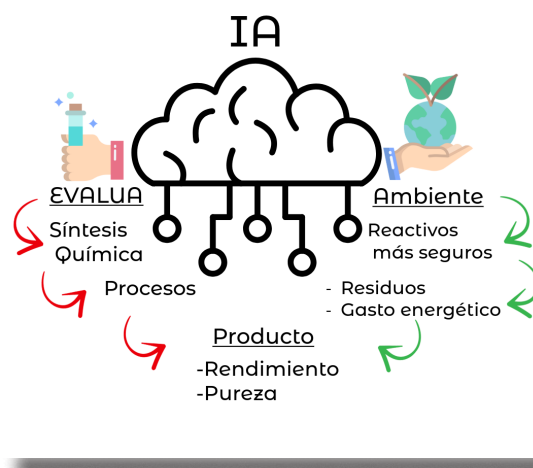


FIGURA 5.
IA, herramienta en la búsqueda de procesos sintéticos más verdes (green)

Conclusión

La búsqueda de procesos químicos que tengan en cuenta condiciones de reacción, metodologías, sustratos, reactantes, solventes y productos dentro del marco de sostenibilidad que el planeta en su conjunto necesita, es un reto. Diversas oportunidades vienen dadas por los conceptos y procedimientos propuestos por la Química Verde, su aplicación en tecnologías existentes u otras futuras debe ser estratégico. Con el uso de Inteligencia Artificial, se puede allanar el camino dado el inmenso volumen de datos a procesar. Estos datos provienen no sólo de la propia reacción bajo estudio sino también de las distintas guías de solventes, de la normativa referida a la clasificación de sustancias químicas contenidas en el Sistema Globalmente Armonizado (SGA) y del tratamiento de residuos peligrosos contemplado en la Ley Nacional 24.051, sus anexos y reglamentación. En la búsqueda bibliográfica y con un análisis crítico sobre variaciones en las condiciones de

reacción de síntesis tradicionales, se pudo observar que el cambio de solventes peligrosos hacia solventes con menor impacto tanto para la salud como para el medio ambiente representan una alternativa prometedora; esto es así ya que se mantuvieron buenos resultados en cuanto al rendimiento y se mejoraron ampliamente el resto de los aspectos de una reacción química.

El mundo científico, en particular el área de las ciencias químicas, tiene la posibilidad de usar conjuntamente tanto IA como los principios y métricas de la Química Verde para guiar investigaciones sostenibles que lleven a procesos industriales de menor impacto en el ambiente donde estamos todos inmersos.

Referencias Bibliográficas

1. Tobiszewski M, Mechlińska A, Zygmunt B, Namieśnik J. Green analytical chemistry in sample preparation for determination of trace organic pollutants. *TrAC- Trends Anal Chem.* 2009;28(8):943–51.
2. Farias LA, Fávoro DIT. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Quim Nova.* 2011;34(6):1089–93.
3. de Marco BA, Rechelo BS, Tótolí EG, Kogawa AC, Salgado HRN. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. Vol. 27, *Saudi Pharmaceutical Journal.* Elsevier B.V.; 2019. p. 1–8.
4. Anastas PT, Warner JC. *Green Chemistry: Theory and Practice.* Green Chem Theory Pract Oxford Univ Press New York. 1998;30.
5. Hyer A, Gregory D, Kay K, Le Q, Turnage J, Gupton F, et al. Continuous Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients: Current Trends and Perspectives. *Adv Synth Catal.* 2024;366(3):357–89.
6. Blömer J, Maga D, Röttgen J, Wu Z, Hiebel M, Eilebrecht S, et al. Assessment of Chemical Products and Processes: Green Metrics and Life Cycle Assessment – A Comparison. *Chemie-Ingenieur-Technik.* 2024;96(5):561–74.
7. Chong YT, Teo KM, Tang LC. A lifecycle-based sustainability indicator framework for waste-to-energy systems and a proposed metric of sustainability. *Renew Sustain Energy Rev.* 2016;56:797–809.
8. Pistikopoulos EN, Stefanis SK. Optimal solvent design for environmental impact minimization. *Comput Chem Eng.* 1998;22(6):717–33.
9. Shah P, Parikh S, Shah M, Dharaskar S. A holistic review on application of green solvents and replacement study for conventional solvents. *Biomass Convers Biorefinery.* 2022;12(5):1985–99.
10. Prat D, Hayler J, Wells A. A survey of solvent selection guides. *Green Chem.* 2014 Oct 1;16(10):4546–51.
11. Alfonsi K, Colberg J, Dunn PJ, Fevig T, Jennings S, Johnson TA, et al. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* 2008;10(1):31–6.
12. Diorazio LJ, Hose DRJ, Adlington NK. Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org Process Res Dev.* 2016 Apr 15;20(4):760–73.
13. Alder CM, Hayler JD, Henderson RK, Redman AM, Shukla L, Shuster LE, et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem [Internet].* 2016;18(13):3879–90. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C6GC00611F>
14. Prat D, Wells A, Hayler J, Sneddon H, McElroy CR, Abou-Shehada S, et al. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* 2016;18(1):288–96.
15. Prat D, Pardigon O, Flemming H-W, Letestu S, Ducandas V, Isnard P, et al. Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org Process Res Dev.* 2013;17(12):1517–25.
16. Choudhary U, Kumar V, Ahmed W, Vishwajeet A, Dwivedi T, Dhariwal D, et al. SYNTHESIS OF ORGANIC COMPOUNDS BY GREEN CHEMISTRY APPROACH. *World J Pharm Life Sci.* 2023;9(4):124–6.
17. Tundo P, Aricò F, Rosamilia A, Grego S, Rossi L. Dimethyl Carbonate: Green Solvent and Ambident Reagent. In: Tundo P, Esposito V, editors. *Green Chemical Reactions.* Lecce; 2008. p. 213.
18. Shaikh AAG, Sivaram S. Organic carbonates. *Chem Rev.* 1996;96(3):951–76.
19. Lü XC, Yang JG, Zhang WG, Huang Z. Improving the combustion and emissions of direct injection compression ignition engines using oxygenated fuel additives combined with a cetane number improver. *Energy and Fuels.* 2005;19(5):1879–88.
20. Aricò F, Tundo P. Dimethyl carbonate as a modern green reagent and solvent. *Russ Chem Rev.* 2010;79(6):479–89.

21. Jordan A, Stoy P, Sneddon HF. Chlorinated Solvents: Their Advantages, Disadvantages, and Alternatives in Organic and Medicinal Chemistry. *Chem Rev.* 2021;121(3):1582–622.
22. Jordan A, Huang S, Sneddon HF, Nortcliffe A. Assessing the Limits of Sustainability for the Delépine Reaction. *ACS Sustain Chem Eng.* 2020;8(34):12746–54.
23. Felletti S, Spedicato M, Bozza D, De Luca C, Presini F, Giovannini PP, et al. Dimethyl carbonate as a green alternative to acetonitrile in reversed-phase liquid chromatography. Part I: Separation of small molecules. *J Chromatogr A [Internet].* 2023;1712(September):464477. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464477>
24. Hardian R, Liang Z, Zhang X, Szekely G. Artificial intelligence: The silver bullet for sustainable materials development. *Green Chem.* 2020;22(21):7521–8.
25. Valavanidis A. Artificial Intelligence and Green Chemistry . *Sci Rev* 1262024, *Glob Environ Probl.* 2024;(June).
26. Leonard KC, Hasan F, Sneddon HF, You F. Can Artificial Intelligence and Machine Learning Be Used to Accelerate Sustainable Chemistry and Engineering? *ACS Sustain Chem Eng.* 2021;9(18):6126–9.

Para citación de este artículo: ESPECHE, María J; GALVÁN, María C; ROSSI, Laura I. (2024) “Cambio a solventes más verdes: reto, oportunidad y estrategia”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 101- 111 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Ezequiel Leiva: su legado para las nuevas generaciones

Autor: ZOLOFF MICHOFF, Martín E; LUQUE, Guillermina L; OVIEDO, Oscar A.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Teórica y Computacional. INFIQC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Contacto: martin.zoloff@unc.edu.ar



FIGURA 1. Ezequiel Leiva y Wolfgang Schmickler (2013).

● Los inicios

El Dr. Ezequiel Pedro Marcos Leiva es nativo de la ciudad de San Francisco, Córdoba; como hijo de un empleado bancario pasó su infancia por varias ciudades del interior cordobés. Entre Morteros, La Para, Las Varillas y Saturnino María Laspiur completó su educación primaria y secundaria, aprendiendo a adaptarse sobre la marcha a muy diferentes entornos sociales, lo que le fomentaría, a posteriori, su característica flexibilidad y el poder de adaptación que mostraría a lo largo de su carrera académica. De niño estaba fascinado por las estrellas y soñaba con ser astrónomo, pero una visita al Observatorio de Córdoba lo desanimó cuando el astrónomo que hacía las veces de guía le dijo que no era una carrera para cualquiera porque las matemáticas eran muy difíciles. Las vueltas del destino quisieron que en su extensa carrera de más de 4 décadas como docente universitario dedicara una buena parte a la enseñanza a la

Matemática y la Física, y fuera el motor que impulsó la creación del Departamento de Matemática y Física, hoy denominado Departamento de Química Teórica y Computacional, de la Facultad de Ciencias Químicas en la Universidad Nacional de Córdoba.

En 1975 Ezequiel “desembarcó” en una convulsa ciudad de Córdoba para estudiar Licenciatura en Físico Química, en la entonces joven Facultad de Ciencias Químicas.

Se recibió en 1979, y debido a un cambio en el plan de estudio, se vio “obligado” a completar su doctorado en 3 años. Así pues, en septiembre de 1982 recibió el título de Doctor en Físico Química. Su tesis doctoral, titulada “*Electro-oxidación de metanol con participación de superficies electrocatalíticas de naturaleza múltiple*” fue dirigida por la Dra. María Cristina Giordano, una científica pionera en la investigación en fisicoquímica en Argentina.

Es destacable que desde sus inicios Ezequiel siempre realizó trabajos que resultaron ser pioneros en su área (y al mismo tiempo desafiantes), aunque en algunos casos no fueron reconocidos en su debido tiempo. Por ejemplo, dos de sus primeros trabajos científicos publicados, uno en la prestigiosa revista *“Journal of the Electrochemical Society”* y otro en

“Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry” en el año 1983, siguen teniendo vigencia y son citados aún en la actualidad, lo que subraya su relevancia y el impacto de sus investigaciones en el desarrollo de la electroquímica.

● Desde la electroquímica experimental a la electroquímica teórica

En sus inicios en la carrera científica, Ezequiel estudió los procesos electroquímicos de oxidación de metanol y la deposición de metales, siempre de manera experimental, pero ya dando indicios de su naturaleza inquieta por aprender y/o emprender cosas nuevas, entre 1984 y 1986 realizó una primera estancia posdoctoral con el Prof. Wolfgang Schmickler en Bonn, por entonces la capital de la República Federal de Alemania. Allí comenzó a desarrollar programas basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (más conocido como DFT, por sus siglas en inglés), para realizar cálculos teóricos sobre aspectos fundamentales en la electroquímica, realizando aportes significativos a, por ejemplo, el modelo de la doble capa electroquímica. Eran los albores de la electroquímica teórica y del cómputo científico en general y la mayor parte del trabajo de cómputo en esa época era realizado en grandes máquinas que ocupaban una habitación entera a la cual se accedía desde terminales de uso compartido. Gracias al estipendio recibido por la beca que le fuera otorgada por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD), Ezequiel fue capaz de comprarse una PC de 128 kB de memoria RAM y sin disco rígido. Para poder trabajar, la PC contaba con dos disqueteras de 5¼ en la cual se debían introducir un disco con el compilador en una, y en la otra otro disco en donde se escribía el programa.

Este giro hacia la electroquímica teórica marcó uno de los hitos más importantes en su carrera. En 1986 vuelve a Córdoba para seguir desarrollando su trabajo en el Departamento de Físicoquímica de la FCQ y en 1990 se integra a lo que en su momento se denominaba la Unidad de Matemática y Física,

unidad docente de la FCQ que había sido creada en 1983 para la enseñanza de estas asignaturas para las carreras de ciencias químicas. Ezequiel acepta el desafío de transformarla en una unidad académica dedicada no solo a la docencia, sino también a la investigación en temáticas, en principio, relacionadas a la electroquímica teórica. El grupo de investigación iniciado por Ezequiel fue creciendo y los temas de investigación se fueron diversificando. Al tiempo, sus discípulos y él mismo fueron generando nuevas líneas de investigación a las cuales se fueron incorporando nuevos estudiantes. En 2008 se creó el Departamento de Matemática y Física (DMF) dando así fruto al anhelo original de gestar un departamento de la FCQ en donde se desarrolle de manera conjunta docencia e investigación. Posteriormente, en 2016 el DMF es renombrado como Departamento de Química Teórica y Computacional (DQTC), reflejando de esta manera las líneas de investigación del grupo completo de trabajo. El DQTC fue consolidándose paulatinamente como un lugar de trabajo no sólo para los discípulos de Ezequiel, sino también para un gran número de investigadores, quienes comenzaron a desarrollar, a su vez, sus propias carreras científicas. En esos tiempos, la labor de Ezequiel no solo era académica, sino también la de un guía comprometido, brindando su apoyo incondicional y fomentando un ambiente de crecimiento y colaboración. Su liderazgo no se limitaba a la transmisión de conocimientos, sino que a la vez inspiraba a cada uno a alcanzar su máximo potencial, tanto en lo profesional como en lo humano.

● Desde la electroquímica teórica a la simulación a gran escala

A principios de la década del '90 Ezequiel regresa a Alemania para una segunda estadía postdoctoral nuevamente en colaboración con el Prof. Schmickler, quien ya en esa época se había establecido en la Universidad de Ulm. Esta vez la estadía fue financiada por la Fundación Alexander von Humboldt. A su regreso al país, Ezequiel recibe como donación de la Fundación Alexander von Humboldt una AlphaStation, una workstation avanzada para la época, que sirvió como semilla para las primeras tesis de doctorado en la Unidad de Matemática y Física, permitiendo correr programas basados en DFT avanzados para la época. El intenso trabajo de Ezequiel redundó en la consolidación de un grupo dedicado a estudios teóricos y computacionales en el ámbito de la electroquímica y temas relacionados. Este grupo representa en la actualidad uno de los más numerosos y prolíficos a nivel internacional en la temática. Cabe destacar que Ezequiel es autor del primer libro dedicado a la temática de *“Underpotential Deposition”* (Underpotential deposition, From Fundamentals and Theory to Applications at the Nanoscale”. O. A. Oviedo, L. Reinaudi, S. García y E. P. M. Leiva, de la serie “Monographs in Electrochemistry”. 2016 de la editorial Springer. ISBN: 978-3319243924), el cual registra a la fecha más de 9.000 descargas de su versión electrónica Su rol como promotor de la química teórica, lo llevó a encabezar la Red Argentina de Nanociencia

y Nanotecnología Molecular, Supramolecular e Interfase. En 2008 su compromiso y capacidad de gestión fueron claves para la adquisición, instalación y puesta en marcha de la supercomputadora “Cristina” (en honor a la Dra. María Cristina Giordano, una de las mentoras científicas de Ezequiel), la primera de alto rendimiento de la UNC y por mucho tiempo la más potente de Argentina. Bajo su dirección, más de 100 investigadores de todo el país encontraron en “Cristina” una herramienta esencial para sus investigaciones.

“Cristina”, entró en servicio en marzo de 2010, fué adquirida con fondos aportados por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica a través de un Proyecto de Modernización de Equipamiento que fue otorgado a un consorcio formado por cuatro equipos de investigación, el dirigido por Ezequiel en Córdoba, y otros en La Plata, Buenos Aires y Bahía Blanca. Habiendo ya cumplido su ciclo de vida, “Cristina” salió de servicio a mediados de 2017, pero fue la semilla que dió lugar a la creación del Centro de Computación de Alto Desempeño (CCAD) de la UNC, el cual hoy en día aloja a los clusters de supercómputo “Serafín”, el más poderoso de uso abierto para la comunidad científica en el país al momento de escribir este artículo.



FIGURA 2. Workstation AlphaStation



FIGURA 3. Supercomputadora “Cristina”

● Y de vuelta a la electroquímica experimental

Lo que distingue a Ezequiel, tanto a la persona como al científico, es su incomodidad para permanecer en su “zona de confort”. A diferencia de la rana en la fábula de la rana y la olla de agua hirviendo, Ezequiel siempre ha buscado nuevos desafíos, impulsado por su curiosidad y deseo constante de superarse.

En la década del 2010, contribuyó a la organización y firma de la carta intención con el objeto de dar lugar a la creación del “Centro de Energías Sustentables y Vectores Energéticos (CESVE)” y elegido luego Director por los representantes de las entidades conformantes: Universidad Nacional de Córdoba, a través de las Facultades de Matemática, Astronomía y Física, de Ciencias Químicas y de Cs. Exactas, Físicas y Naturales, el Instituto Universitario Aeronáutico, la Universidad Nacional de Catamarca, la Universidad Nacional de San Luis, el INIFTA, la CNEA, la CONAE, el Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba y la Empresa Generadora Córdoba S. A. Como eje temático de las reuniones del CESVE, se discutió el rol de la Universidad como una de las instituciones mejor preparadas para afrontar los retos de la sociedad actual y futura reconocida como un pilar fundamental del nuevo modelo productivo que “se articula en torno al conocimiento, la tecnología y la innovación”.

● Plantando las semillas

Como científico, el Dr. Leiva es un referente mundial en el área de electroquímica teórica desde hace más de dos décadas. Ha alcanzado los niveles de Investigador Superior en CONICET y de Profesor Titular Plenario de la Universidad Nacional de Córdoba.

Todas las facetas del Dr. Leiva son de destacar, desde su labor académica, su gran aporte científico, en gestión, y fundamentalmente su generosa personalidad, humildad y dedicación a todo lo que hace, siendo un gran ejemplo para seguir, como de hecho lo muestra su enorme demanda académica, tanto de nuevos investigadores como de aquellos formados. En la formación de recursos humanos, se puede

De estas discusiones, surgió la propuesta de disponer de un lugar para la creación de Parques Científicos que agrupan empresas innovadoras vinculadas a la Universidad, integrando en ellas a los investigadores como tecnólogos y sentando las bases para la creación de la actual Incubadora de Empresas de la UNC; siendo el Dr. Leiva un artífice fundamental en esta creación. Entre 2012-2014, Ezequiel creó, en colaboración con las Facultades de Ciencias Químicas; Matemática, Astronomía, Física y Computación, y la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la UNC, el Laboratorio de Energías Sustentables “LaES”. En éste, se desarrollan estudios experimentales y teórico-computacionales de materiales para baterías de litio y otros sistemas de almacenamiento de energía. Estas actividades se desarrollan con un grupo que ha crecido de manera sostenida en el tiempo, desde su creación y contando con colaboraciones de investigadores de varias provincias de Argentina y del exterior. Tras una década de trayectoria, el LaES se ha consolidado como un referente en el campo.

señalar que ha dirigido 11 tesis doctorales exitosamente defendidas, ha sido director de 13 ingresos a la carrera de CONICET y director de numerosas tesinas de grado.



FIGURA 4. Miembros de la entonces Unidad de Matemática y Física en 2006

● Y recogiendo los frutos

Su creación científica es destacable, a la fecha de esta presentación: ha publicado 230 artículos originales en revistas internacionales de alto impacto, 19 capítulos y dos libros a pedido de la Editorial Springer, que registran a la fecha más de 33.000 descargas; además de dos patentes en el área de baterías de litio que ha sido registrada a nivel internacional. Asimismo, exhibe numerosas presentaciones en congresos nacionales e internacionales. El impacto sobresaliente se ve reflejado en su índice h de 31, contando con más 3.900 citas. Ha recibido numerosas e importantes distinciones, entre las que se destacan: premio a la excelencia académica en el año 1991, distinguido como uno de los Diez Jóvenes Sobresalientes del Año por la Bolsa de Comercio de Córdoba y la Fundación Banco de Boston en el año 1992, premio Rafael Labriola otorgado por la Asociación Química Argentina en el año 2001, nominado

como candidato para vicepresidente de la Internacional Society of Electrochemistry en 2011. Fue Consejero Académico Titular del Centro Latinoamericano de Formación Interdisciplinaria (CELFI), Sustentabilidad y Desarrollo designado por el Mincyt y editor del Journal of Solid State Electrochemistry. En 2023, Ezequiel recibió el premio KONEX en el área de la “Fisicoquímica y Química Inorgánica” y en 2024 el premio a la trayectoria “Agustín Arévalo” que otorga la Sociedad Iberoamericana de Electroquímica (SIBAE). Asimismo, Ezequiel fue electo vicepresidente de la Sociedad Iberoamericana de Electroquímica para el período 2024 - 2026.

@Pioneros



FIGURA 5. Miembros Departamento de Química Teórica y Computacional en 2023

Para citación de este artículo: ZOLOFF MICHOFF, Martín E; LUQUE, Guillermina L; OVIEDO, Oscar A. (2024) “Ezequiel Leiva: su legado para las nuevas generaciones”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 112 - 116 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

1994-2024: 30 años del Centro de Información de Medicamentos CIME-FCQ-UNC

Pioneros



Autor: NÚÑEZ MONTOYA, Susana C.¹; UEMA, Sonia A. N.²

Filiación Institucional: ¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. UNITEFA- CONICET. Córdoba, Argentina. ² Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Información de Medicamentos. CIME. Córdoba, Argentina.

Contacto: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Este año se cumplen 30 años de la creación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Córdoba (CIME-FCQ-UNC) que, en la actualidad, es un Centro de Transferencia (CT) reconocido como tal por la UNC (Res. HCD-FCQ 636/2017 y sucesivas actualizaciones), sin fines de lucro y con gran prestigio a nivel nacional y en la región centro y sur de América.

Es importante reconocer la iniciativa de su creación en el ámbito de nuestra facultad y el camino recorrido por el CIME-FCQ-UNC para llegar a posicionarse como uno de los Centros de Información de Medicamentos (CIM) de referencia en Argentina y en la región.

El CIME-FCQ-UNC participó desde los inicios de la Red de CIM de Latinoamérica y del Caribe (RedCIMLAC) y de la Red Argentina de CIM (RACIM); incluso, a través de la red nacional,

se articula la participación de los CIM de Argentina con la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El prestigio alcanzado se basa en la gestión *ad honorem* de muchos profesores de nuestra Facultad, especialmente de los Departamentos de Ciencias Farmacéuticas y de Farmacología "Otto Orsingher", como miembros del Directorio; quienes comprendieron la importancia de contar con un CIM nutrido por el ámbito académico.

Hasta 2019, la dirección del CIME correspondía a la persona designada por sus pares del Directorio; mientras que, al entrar en vigor el nuevo Estatuto General del CIME, la Facultad asigna un cargo de gestión específico para cumplir tal función (ver cuadro con directores/as desde 1994).

Directores/as del CIME-FCQ-UNC

- 1994-1996 Dr. Rubén Manzo
- 1996-2002 Dra. Nancy Solá
- 2002-2008 Dra. Margarita C. Briñón | Directora alterna Dra. Alicia Mariel Agnese
- 2008-2010 Dra. María Rosa Mazzieri | Directora alterna Dra. María Eugenia Olivera
- 2010-2012 Dr. Santiago Palma | Directora alterna Dra. Gladys Granero
- 2012-2014 Dra. Gladys Granero | Director alterno Dr. Juan Manuel Llabot
- 2014-2017 Dra. María Rosa Mazzieri | Directora alterna Dra. Susana Núñez Montoya
- 2017-2019 Dra. Susana Núñez Montoya | Directora alterna Dra. Mariana Vallejo
- 2019-2023 Dra. Sonia Uema | Directora suplente Dra. Mariana Vallejo
- 2023 al presente Dra. Sonia Uema | Directora suplente Dra. Virginia Aiassa

En este punto, es necesario destacar el trabajo de Profesionales Farmacéuticos/as Especializados/as en la gestión de información que aportaron ideas y trabajo para mejorar el funcionamiento del CIME-FCQ-UNC (ver listado a continuación).

Pareciera que en la actualidad no es necesario explicar qué se hace en un CIM, cómo funciona y su importancia en la sociedad. Sin embargo, muchos no conocen la existencia del CIME-FCQ-UNC en nuestra provincia, ni en el ámbito universitario.

Profesionales especializados/as del Centro

Farmacéuticos/as o Lic. en Química Farmacéutica

- Olga Kotler
- Marcia Mandrile
- Pablo Rodríguez Manzanares
- Valeria Carlini
- Viviana Correa Salde
- Daniela Fontana
- Adrián Garzón López
- Adriana Pastore
- Mariana Caffaratti*
- Valeria Lascano
- Juan Pablo Real
- Elena María Vega
- Sonia Uema
- María Eugenia Bertotto
- Gisele Miana*
- Marina Suárez

**Profesionales especializadas actualmente en funciones*

● Sobre los centros de información de medicamentos (CIM)

Los CIM están repartidos por todo el mundo y son gestionados por profesionales de la salud íntimamente ligados a los medicamentos, cuya finalidad es gestionar la información científica que se genera sobre los diferentes medicamentos que se utilizan en la terapéutica, incluyendo los sistemas de farmacovigilancia a nivel nacional e internacional.

El objetivo de estos centros es brindar información científica y actualizada sobre medicamentos de forma objetiva, independiente, completa y en tiempo útil, a fin de contribuir a una correcta selección y al uso racional de los medicamentos, así como promover una terapéutica correcta. Este servicio de información sobre medicamentos no está dirigido solamente a los profesionales de la salud, sino que es extensivo a la población en general, ya que el objetivo principal de los CIM es promover el uso racional de los medicamentos.

El concepto de “uso racional de los medicamentos” es amplio y complejo en su ejecución, ya que pretende garantizar el cuidado de la salud de los pacientes, mediante el uso de medicamentos de calidad, eficaces y seguros, indicados por un profesional de la salud, y sólo cuando sean requeridos. Esto último,

implica su uso para una patología determinada y en forma correcta en cuanto a dosis, intervalos y períodos de tiempo prescritos. El uso racional de los medicamentos prevé promover la adherencia a los tratamientos, evitar la automedicación, gestionar las interacciones con medicamentos y alimentos, entre otros problemas relacionados con medicamentos, poniendo en evidencia la complejidad de sus amplios objetivos.

Los CIM generan información activa y pasiva sobre los medicamentos. Esta clasificación se basa en si la información es generada como una respuesta a alguna problemática que se manifiesta en la comunidad o un tema de interés sobre algún aspecto de los medicamentos, para ser distribuida de manera organizada y responsable a todas las organizaciones e instituciones de salud, universidades, medios de comunicación, profesionales de la salud y público en general (información activa); o es generada como respuesta a una consulta específica proveniente de cualquier sector de la sociedad (información pasiva). Todos los CIM están concebidos como organizaciones sin fines de lucro porque deben mantener la objetividad en la información que generan y

la independencia con los sectores que poseen intereses económicos en el desarrollo y comercialización de los medicamentos. Esta concepción es una de las principales desventajas para el financiamiento de estos centros, ya que necesitan mantenerse y desarrollarse con

● Historia del CIME-FCQ-UNC y actualidad

El CIME-FCQ-UNC fue creado en el año 1994 (Res. HCD-FCQ 02/1994 y su reglamentación Res- HCD-FCQ 139/94), con el fin de brindar a la sociedad servicios profesionales especializados sobre información científica, objetiva, actualizada y completa de los medicamentos, que contribuya al su uso racional. Esta iniciativa fue liderada por el ex Departamento de Farmacia (hoy Dpto. de Ciencias Farmacéuticas) de esta institución, bajo la dirección del Prof. Dr. Ruben H. Manzo. Desde su inicio, se concibió como un centro gestionado por farmacéuticos/as con colaboración de profesionales de la salud relacionados al medicamento; por tal motivo, el Directorio del CIME contaba y cuenta también con la participación de profesores del ex Dpto. de Farmacología (hoy Dpto. de Farmacología "Otto Orsinger").

Al comienzo, su principal actividad era brindar información activa y pasiva a los farmacéuticos del Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Córdoba, institución que apoyó su creación, funcionamiento y sostenimiento; no sólo porque es un servicio que necesitan los farmacéuticos matriculados (la mayoría de farmacia comunitaria), sino también porque es solicitado en otros ámbitos del ejercicio profesional (farmacia hospitalaria, industrial e incluso en investigación). Este apoyo también tuvo un fuerte aspecto financiero, que se mantiene en la actualidad a través de un convenio interinstitucional. A la fecha, se superaron las 5.400 consultas desde 1994 (información pasiva). Las cantidades por año son muy variables y dependientes de las actividades acordadas de docencia, investigación o extensión; además, de la disponibilidad de recursos humanos en el CIME-FCQ-UNC y los convenios vigentes en cada etapa. Se destacan como momentos de mayor demanda de información pasiva: la firma

una infraestructura que precisa de profesionales capacitados, acceso a bibliografía científica de calidad, insumos informáticos e integración con otros CIM.

del convenio con el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba para el desarrollo de la atención farmacéutica (2000); la implementación de Pre-Practicanato (reemplazada por Practicanato Preparatorio desde 2010) y la colaboración con Practicanato Profesional (asignaturas de la carrera de Farmacia); y el entrenamiento para la carrera de Especialización en Farmacia Hospitalaria, primera (2010-2013) y segunda (2016-2018) cohortes.

Actualmente, se editan y publican diferentes formatos de información activa, a través de la web del CIME. Entre ellos, se destacan:

- Boletines CIME-FCQ-UNC, que tiene un diseño estructurado y cuenta con revisores externos (ISSN 3008-7007).
- Informes CIME-FCQ-UNC, con un diseño más flexible y adaptable según necesidad, p. ej: consultas destacadas, desarrollo de temas o noticias de interés, informes especiales.
- Alertas web CIME, con abordaje de temas específicos y urgentes.
- Nota comentada CIME, con un estilo más llano y aclaratorio de novedades vinculadas a medicamentos, principalmente.

Los informes, alertas y notas mencionados, son supervisados por el Comité Editorial y/o el Comité de Redacción, en algunos casos con participación de autores/as invitados/as.

En la página de PUBLICACIONES del sitio web del Centro pueden hallarse, además de los formatos descriptos, presentaciones a congresos o jornadas (posters o resúmenes), publicaciones en colaboración con las redes de CIM, artículos en revistas científicas, profesionales o de divulgación, y otras piezas de comunicación (afiches, videos, folletos, entre otros).

La *International Society of Drug Bulletins* (ISDB) consiste en una red internacional de boletines

y publicaciones sobre medicamentos y terapéutica que son intelectual y financieramente independientes de la industria farmacéutica. Esta red fue fundada en 1986, con el apoyo de la Oficina Regional de la OMS para Europa, con el objetivo de estimular y facilitar el desarrollo de boletines de medicamentos independientes en todos los países. El Boletín CIME-FCQ-UNC se incorporó como miembro asociado de la ISDB y, a partir de 2012, esta publicación cuenta con revisores externos y un comité editorial, cumpliendo con los requisitos preestablecidos por esta membresía. En 2023, se solicitó al Centro Argentino del ISSN (*International Standard Serial Number* o Número Internacional Normalizado de

Publicaciones Seriadas), que funciona en el CAICYT-CONICET, la asignación de ISSN para el Boletín CIME-FCQ-UNC. Esta publicación fue registrada con el ISSN 3008-7007.

Son muy variados los hitos en la historia del CIME-FCQ-UNC que han contribuido a su desarrollo y reconocimiento a nivel nacional e internacional, los más importantes se resumen en la Figura 1. Estos están relacionados a cambios en la organización interna necesaria para una mayor productividad, la colaboración en proyectos de investigación y de extensión, su integración en redes con otros CIM, su participación en el Sistema de Farmacovigilancia a nivel provincial y nacional, entre otros.

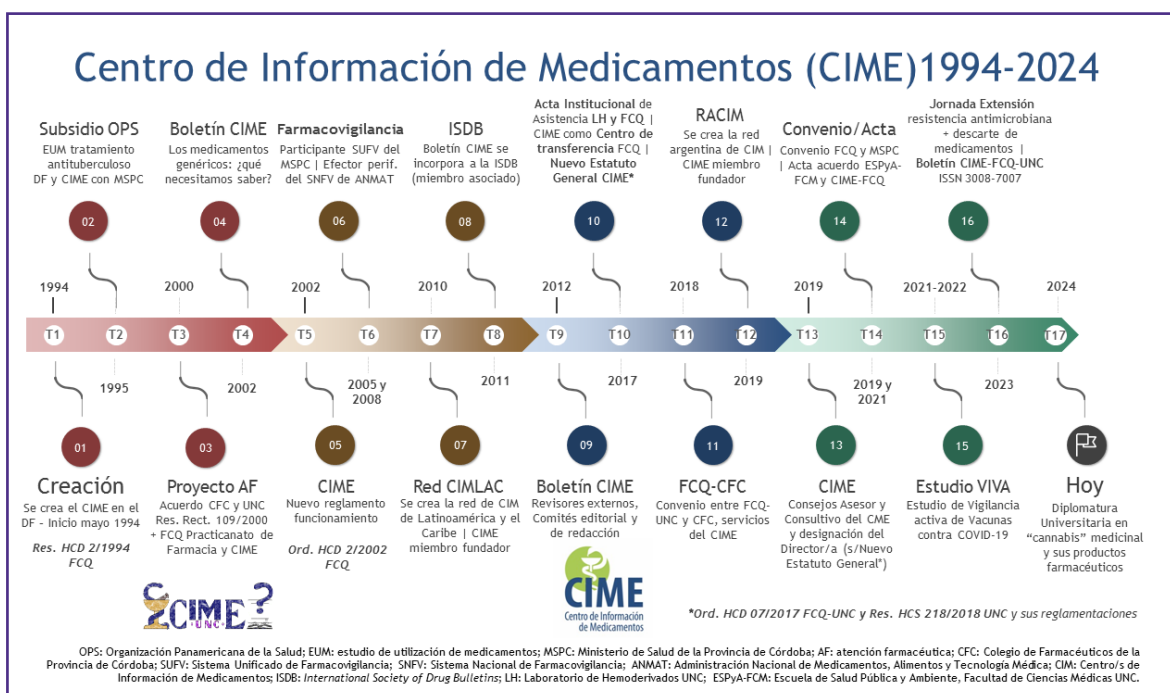


FIGURA 1. Síntesis de 30 años de historia del CIME-FCQ-UNC (1994-2024)

En la actualidad, el CIME-FCQ-UNC es gestionado por un/a Director/a, que por Estatuto (art. 5º de la Ord. HCD 07/2017 FCQ-UNC y Res. HCS 218/2018 UNC) tiene que ser un/a profesional farmacéutico/a; quien se designa por una selección abierta de antecedentes y presentación de un proyecto para el desarrollo del CT. El Consejo Asesor (CA) mantiene la conformación inicial del Directorio original, al estar conformado por docentes de los Dptos. de Ciencias Farmacéuticas y de Farmacología OO; la diferencia es la participación de un miembro

en representación del Decanato y un representante de los Profesionales Especializados del CIME-FCQ-UNC. La principal función de este CA es participar activamente en la mejora continua del centro, en sus aspectos técnicos, administrativos y gerenciales; de manera de garantizar la concreción del proyecto presentado por el Director. La decisión política de reconocer al CIME-FCQ-UNC como un CT de nuestra facultad se basó en reconocer el prestigio alcanzado, y en la necesidad de impulsar su crecimiento a través de convenios interinstitucionales

y actas acuerdo con diferentes sectores de la UNC. Convenios que dan un carácter formal a los servicios que brinda el CIME-FCQ-UNC y aportan un magro financiamiento que permite mantener su funcionamiento con mucho

esfuerzo por parte de los Profesionales Especializados. Los principales convenios se destacan en los hitos en la historia del CIME-FCQ-UNC (ver figura 1).

● Qué implica el trabajo en las redes de CIM

Aunque la generación de información activa y pasiva es la principal función de los CIM, estos centros realizan un gran abanico de actividades, entre las que se pueden mencionar disertaciones, actividades de formación para profesionales de la salud, colaboración docente de grado y posgrado, organización y participación en jornadas, congresos u otras reuniones científicas, acciones de prevención y promoción de la salud, colaboración en proyectos de articulación, extensión e investigación. Las redes de CIM promueven el trabajo colaborativo para potenciar los servicios y el desempeño de los miembros que conforman la red, facilitando y permitiendo compartir experiencias entre los CIM, organizar actividades de capacitación para los equipos de salud y campañas de educación en salud para las comunidades,

desarrollar investigaciones conjuntas sobre uso racional de medicamentos, farmacovigilancia y farmacoepidemiología.

El CIME-FCQ-UNC es miembro fundador de la Red de CIM de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) y de la Red Argentina de CIM (RACIM). La Red CIMLAC se constituyó en 2010, por iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el *Drug Utilization Research Group-Latin America* (DURG-LA). Mientras que la RACIM, tras varios intentos previos de creación de una red nacional, finalmente se constituyó en 2019, con el apoyo de la ANMAT. Actualmente, RACIM articula con la agencia reguladora nacional a través del Observatorio ANMAT, mediante reuniones periódicas.

● Qué implica el CIME-FCQ-UNC inserto en un ámbito académico

Brindar un servicio de información sobre medicamentos desde la universidad, ofrece a sus egresados/as un soporte académico, a la vez que promueve su formación profesional continua y la vinculación mutua con la comunidad a la que pertenecen. El contacto con las brechas de información observadas en una población concreta, en materia de medicamentos, genera un compromiso constante de dar respuestas basadas en la mejor evidencia científica disponible y pertinente.

Esto permite buscar soluciones a los problemas del uso irracional de medicamentos,

partiendo de un análisis crítico y empleando el método científico. La sociedad necesita contar con profesionales que se integren a los equipos de salud y brinden información no sesgada sobre medicamentos. En este sentido, se destaca la formación de farmacéuticos/as desde la FCQ y la actualización continua que se requiere para el ejercicio de la profesión en todos los ámbitos, pero particularmente en los asistenciales.

Para más información del CIME-FCQ-UNC, se sugiere visitar la web <http://cime.fcq.unc.edu.ar/> y sus diferentes solapas.

Para citación de este artículo: NÚÑEZ MONTOYA, Susana C; UEMA, Sonia A. N. (2024) "1994-2024: 30 años del Centro de Información de Medicamentos CIME-FCQ-UNC", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 117- 121 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

La importancia de los datos en la planificación de las organizaciones modernas

opina



Autor: OVIEDO, Oscar A.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Teórica y Computacional. INFIQC-CONICET. Córdoba - Argentina

Contacto: o.a.oviedo@unc.edu.ar

En los últimos años, los datos se han convertido en un recurso invaluable, que impulsa la toma de decisiones, la innovación y el éxito en las organizaciones modernas. Cuando hablamos de organizaciones nos referimos a empresas, instituciones educativas, gobiernos, entidades sin fines de lucro, u otras que buscan mejorar su rendimiento y eficiencia, a través del análisis de los mismos. En este contexto, el término “Data Science” (Ciencia de Datos - DS) emerge como un campo interdisciplinario fundamental para las organizaciones, donde confluyen el modelado, métodos, procesos, algoritmos y sistemas científicos para extraer conocimiento o discernir información clave a partir de datos estructurados y no estructurados. Combina habilidades de estadística, informática y sobre todo conocimiento de dominio específico (en referencia a la temática o campo de aplicación de origen de los datos) para analizar y comprender

fenómenos complejos. Es común encontrar otros campos asociados, como “Data Engineering” (Ingeniería de Datos - DE) y “Data Analytics” (Análisis de datos - DA). El primero se enfoca específicamente a la infraestructura y los procesos necesarios para que los datos estén disponibles y sean utilizables “a posteriori”, incluyendo la gestión completa de bases de datos, incluida actividades como extracción, almacenamiento, limpieza y seguridad de los datos. El segundo se centra en la interpretación, análisis descriptivos y predictivos, y el uso de datos para tomar decisiones informadas, a menudo utilizando herramientas estadísticas y de visualización. El límite entre los tres campos (DS – DE - DA) es bastante difuso, aunque complementarios para transformar datos en valor para las organizaciones.



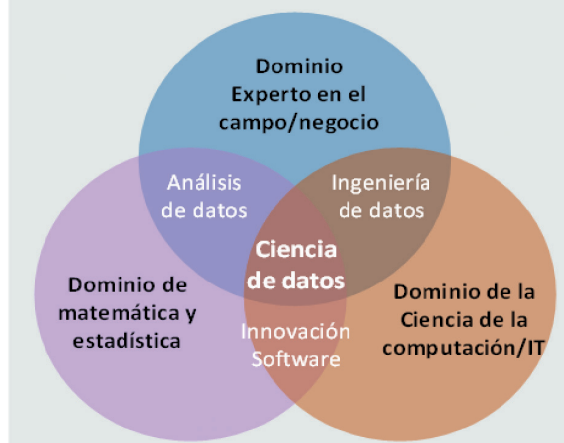
FIGURA 1.

La imagen destaca la importancia de los datos como núcleo estratégico en la planificación de las organizaciones modernas, representando su capacidad para conectar diferentes áreas, optimizar procesos y facilitando la toma de decisiones fundamentadas en información precisa y relevante. Imagen generada por DALL.E, un modelo de inteligencia artificial desarrollado por OpenAI que genera imágenes a partir de descripciones en lenguaje natural

FIGURA 2.

Figura que ilustra los tres pilares fundamentales de la Ciencia de Datos. Cada círculo representa un dominio/disciplina clave: Conocimientos en el campo específicos (azul), en matemática y estadística (violeta), y en ciencias de la computación (naranja). En el centro, donde convergen las tres áreas, se destaca Ciencia de Datos, simbolizando la integración de estas competencias para extraer valor a partir de los datos.

¿Qué es la ciencia de datos?



¿Qué entendemos por datos?

Los datos son unidades de información que pueden representar hechos, cifras, mediciones, observaciones y descripciones de eventos o fenómenos. Estos datos pueden ser cuantitativos (números y medidas) o cualitativos (descripciones y características), y pueden provenir de una amplia variedad de fuentes y formatos. Como por ejemplo, una tabla Excel o SQL, donde los datos están organizados en filas y columnas, donde cada celda contiene una unidad de información; un archivo de imagen (como JPEG o PNG) que captura información visual sin una estructura definida, típicas para análisis y reconocimiento de patrones mediante técnicas de visión por computadora; un documento de texto (como txt, docx o pdf), para extraer información utilizando técnicas de procesamiento de lenguaje natural; publicaciones en redes sociales, que puede incluir texto, imágenes, enlaces y emojis, típicas para entender tendencias y sentimientos del público.

¿Por qué es importante tomar decisiones basadas en datos?

Uno de los aspectos más críticos para cualquier organización es la toma de decisiones informadas y estratégicas. La construcción de modelos utilizando datos locales es como confeccionar un "traje a medida". Este es especialmente diseñado, donde la identificación de patrones, tendencias y oportunidades tienen una alta precisión y por lo tanto son menos propensas a errores, en comparación

con las decisiones intuitivas o basadas en suposiciones. Claramente, la toma de decisión basada en datos (o algunas veces llamada basados en evidencia) incrementa la posibilidad de éxito. Note que mencionamos incrementa y no asegura.

Planificación estratégica en el sector gubernamental, empresarial y académico

Hay innumerables casos de éxito, donde las estrategias de "Data Science" permiten a organizaciones individuales realizar pronósticos precisos y planificar estratégicamente. Pero, ¿puede ayudar a realizar una planificación sectorial, por ejemplo, para una cámara empresarial conformada por más de 100 PyMEs? o quizás de mayor complejidad donde converjan, además, otros sectores como el gubernamental y académico.

La respuesta es sí, aunque la complejidad escala fuertemente con el número de instituciones, y muchas veces la problemática recae en los acuerdos entre las partes. No siempre es posible realizar estos acuerdos ganar-ganar ("win - win"), aunque cuando se logran, las organizaciones adquieren la capacidad de anticiparse a una "demanda". El contexto la define cada sector en particular. Para afianzar la idea anterior pensemos en el desarrollo energético. El contexto de interés del sector empresarial es la "demanda" del mercado, posiblemente por la venta de equipos de generación de energía renovable (u otras oportunidades comerciales de bienes y

servicios); el sector gubernamental visualizará la “demanda” en la generación de políticas públicas, normativas y/o regulaciones, convenios, generación de nuevas áreas, entre otras. En el sector académico anticiparse a la “demanda” puede entenderse como el diseño de nuevas currículas, asignaturas o actualización de las ya existentes, o incluso nuevas líneas de investigación. Sin duda, la planificación basada en datos aumenta la capacidad de adaptación de cada una de las organizaciones (individual y en conjunto) e incrementa la capacidad para aprovechar oportunidades emergentes.

Observatorio de energía de la provincia de Córdoba

El observatorio de energía de la provincia de Córdoba surgió como un espacio virtual para extraer, almacenar y poner a disposición datos de la matriz eléctrica de la provincia de Córdoba. Este espacio fue promovido por la Cámara de la Industria Eléctrica de Córdoba (CADIEC) junto al grupo de Planificación Energética Sostenible del DQTC de la FCQ. En este sentido, el observatorio comenzó como una actividad del tipo “Data Engineering”. El primer informe sectorial surgió en mayo del 2020 con la inclusión de 6 indicadores de sostenibilidad eléctrica. En octubre del 2020, se firmó un convenio entre la CADIEC y la FCQ-UNC, aportando sistematización, mantenimiento y canales de difusión, al tiempo que se generaron nuevos indicadores de desempeño sectorial. En este período, el observatorio dio sus primeros pasos en “Data Analytics”. En 2023, la FCQ-UNC y CADIEC ratificaron el convenio, y se incluyeron al Ministerio de Infraestructura y Servicios Públicos y al Ente Regulador de los Servicios Públicos (ERSeP), para generar

una plataforma de información energética georreferenciada, incluyendo además del sistema eléctrico, los sectores de gas natural, combustibles líquidos de origen fósil y biocombustibles, hidráulico y nuclear, al tiempo de disponer de información estadística de organismos públicos como el INDEC. Esta plataforma abre las puertas al modelado, predicción y prospección de la matriz energética de Córdoba, vinculándose e integrando los objetivos del “Data Science”.



Lecciones aprendidas

El análisis de los datos se ha convertido en una piedra angular para las organizaciones modernas. La capacidad para transformar datos en información, mejorar la toma de decisiones, optimiza operaciones, permite comprender el entorno, fomenta la innovación y permite predecir y evaluar la incidencia de tendencias antes que estas ocurran. En los próximos pocos años, el análisis de datos se convertirá en una disciplina indispensable para las organizaciones, simplemente porque el entorno altamente competitivo lo demandará. En este sentido, aquellas organizaciones (de todos los sectores) que adopten y aprovechen eficazmente el “Data Science” tendrán una ventaja significativa. Llegado el caso, al día de hoy, se torna necesario disponer y almacenar datos, para poder en lo posible aprovecharlos en un futuro no muy lejano.

Para citación de este artículo: OVIEDO, Oscar A. (2024) “La importancia de los datos en la planificación de las organizaciones modernas”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 122 - 124 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Educación superior en la era digital: adaptaciones y aprendizajes post-pandemia

Tecnología educativa y pedagogía digital

educa
@

Autores: BASSO, Ana V.

Filiación Institucional: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Córdoba, Argentina.

Contacto: abasso@unc.edu.ar

La pandemia por COVID-19 obligó a una rápida transformación en la educación superior, trasladando las clases presenciales a entornos virtuales. Este artículo explora las adaptaciones realizadas, analiza las prácticas implementadas y sugiere mejoras para fortalecer las competencias digitales de los docentes en un mundo cada vez más digitalizado.

Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 debieron realizarse adecuaciones a la enseñanza en todos los niveles de manera inminente. El Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio, obligó a la educación presencial a una adaptación hacia la educación a distancia, que estuvo basada principalmente en las nuevas tecnologías de red. Esta política pública requirió que los docentes implementen modificaciones en las dimensiones pedagógicas, comunicacionales y tecnológicas de manera imprevista y obligada. Mucho de lo que se hizo en ese contexto de emergencia, hoy sigue vigente en las aulas y en los modos de enseñar. Sin embargo, no todo estuvo alineado con lo recomendado por la pedagogía digital. Este artículo tiene como objetivo hacer un repaso de las prácticas educativas universitarias mediadas por tecnologías de red para valorar los aciertos y sugerir algunos cambios en pos del enriquecimiento de las competencias que deben desarrollar los docentes en esta nueva era digital.

Educación en pandemia y virtualización forzada

Las estrategias de enseñanza que se implementaron durante aquel contexto de encierro en nuestra Universidad (y en general en todos los niveles educativos) no respondieron a lo recomendado por la educación a distancia en línea, ni estuvieron enmarcados con la pedagogía digital sino que se correspondieron a una nueva categoría denominada Educación Remota de Emergencia⁽¹⁾. Las principales razones fueron lo emergente de la situación y el bajo nivel de competencias digitales que poseían

los y las docentes, quienes con todas las limitaciones y dificultades, hicieron lo mejor que pudieron en un contexto de incertidumbre y altamente estresante. Es importante remarcar que este cambio de la presencialidad a la virtualidad fue inesperado, no planificado y sin tiempo para la adaptación de los medios y formas. De acuerdo con García-Aretio⁽²⁾ este no fue el cambio anhelado, fue un cambio obligado, totalmente disruptivo, y sin tiempo para la adaptación. Adicionalmente, se sumó la incertidumbre acerca de la accesibilidad y el desconocimiento del nivel de alfabetización

tecnológica y de las competencias digitales de los estudiantes y docentes involucrados⁽³⁾. Estos desconocimientos trajeron aparejadas dificultades al momento de la implementación. Cabe aclarar, que en éste artículo no se pretende juzgar lo realizado, sino aprovecharlo como una oportunidad para reflexionar, evaluar y rediseñar algunas propuestas. Desde esta perspectiva, se comparten las principales características de las estrategias de enseñanza implementadas en el contexto de aislamiento por COVID-19 registradas en nuestra Facultad a partir de encuestas y entrevistas realizadas durante los años 2020 y 2021⁽⁴⁾:

- **Nuevas aulas virtuales:** Al momento, muchos espacios curriculares no poseían aulas virtuales por lo cual, se abrieron nuevos espacios de manera inmediata aunque siguiendo las lógicas de la enseñanza en presencialidad, es decir con espacios teóricos y otros referidos a seminarios o prácticos.

- **Múltiples canales de comunicación:** Se diseñaron y pusieron a disposición múltiples canales de comunicación y de enseñanza en simultáneo para una misma asignatura. Desde espacios “formales” como moodle y classroom hasta otros identificados como “informales”, por ejemplo grupos de whatsapp y otras redes sociales. Cada uno de estos espacios ofrecía diferentes lenguajes y docentes a cargo.

- **Recursos digitales planos:** Los docentes facilitaron mayormente recursos en formato plano de archivos de texto (word, pdf, diapositivas) que podían ser de autoría propia o de una organización reconocida.

- **Diseño centrado en el contenido:** La mayoría del plantel docente prefirió un diseño centrado en el contenido evidenciando una fuerte cultura de educación tradicional, a pesar que afirmaron haber tomado cursos de formación docente sobre usos y aplicaciones de TIC.

- **Encuentros sincrónicos prolongados:** Los y las docentes privilegiaron propuestas de encuentros sincrónicos prolongados a modo de exposición o disertación.

- **Ineficiencia en seguridad e identidad digital:** Docentes y estudiantes manifestaron dificultades en cuanto a garantizar la

seguridad e identidad digital. Esto se evidenció mayormente en situaciones de acreditación y evaluación en donde las metodologías implementadas se acercaban a simular situaciones de presencialidad.

- **Pocas adecuaciones:** Sólo las asignaturas que incluían actividades de laboratorio tuvieron que realizar una adecuación total de su enseñanza ya que se vieron impedidos de cumplir sus objetivos dada la inaccesibilidad al espacio de laboratorio y a sus materiales.

Aciertos y desaciertos de las prácticas educativas en pandemia

Como se mencionó anteriormente, describir el escenario educativo de virtualización inminente para tomarlo como punto de partida tiene como utilidad establecer acuerdos metodológicos futuros en el trabajo en el aula. Esta revisión nos permitirá valorar los aciertos realizados y nos brindará la oportunidad de mejorar algunas propuestas para acrecentar habilidades y competencias docentes en esta nueva era.

Para poner en valor, la virtualización de los espacios de enseñanza y la creación de aulas virtuales fue (y sigue siendo) un territorio ganado, ya que acerca el conocimiento a estudiantes con metodologías de la enseñanza a distancia mediadas por el mundo digital. Sin embargo, como ya se señaló, las características implementadas y los formatos elegidos de estos espacios intentaron replicar la presencialidad ¿Es esto lo recomendado por la pedagogía digital? Para responder este interrogante, se analizaron las características de dichos espacios y se identificaron las siguientes limitaciones: La creación de múltiples canales de comunicación de un mismo espacio de enseñanza generó propuestas en simultáneo confusas para los destinatarios. Las prolongadas video llamadas o encuentros sincrónicos replicaron exposiciones dialogadas de la presencialidad, que además de repetir modelos de enseñanza más tradicionales, requirieron de una extensa

conectividad, exposición y atención. Los recursos digitales planos y sin interacción desaprovechan la potencialidad del mundo digital. Los diseños centrados en el contenido, y no en la acción, proponen roles pasivos para los estudiantes. En otras palabras, limitarse a tomar materiales o metodologías desarrolladas para ser usados en el contexto del aula presencial y simplemente trasladarlos a plataformas virtuales, no es ni efectivo ni recomendable.

En cuanto a la seguridad e identidad digital son aspectos que se deben trabajar institucionalmente para poder ser garantizadas⁽⁵⁾ y no serán profundizados en este artículo. En esta misma línea, las actividades que requieran desarrollar una destreza manual, como las actividades de laboratorio (no las capacidades de pensamiento, sino las destrezas) son irremplazables del ámbito presencial.

Pedagogía y competencias digitales

Antes de continuar hacia las recomendaciones y herramientas para mejorar los espacios virtuales de enseñanza, se desean compartir las siguientes definiciones que dan un marco teórico a esta revisión.

Para comenzar ¿Qué es la pedagogía digital y por qué es diferente de la pedagogía tradicional? La Pedagogía Digital brinda un entorno educativo completamente distinto y nuevo a docentes y estudiantes⁽⁶⁾. Si entendemos a la pedagogía como una ciencia enfocada en la educación, y a lo digital como la tecnología asociada a dispositivos que conecta a personas con personas, personas con objetos u objetos entre sí, entonces, uniendo estos dos conceptos la pedagogía y lo digital podríamos establecer que una impactará en la otra y viceversa. Por lo tanto, el mundo digital ofrecerá un potencial educativo que va más allá de las herramientas tecnológicas que posee. Es importante considerar que solo con introducir tecnología no se garantiza un mejor aprendizaje, sino que se requiere diseñar nuevos espacios pedagógicos que integren la tecnología. Es así como surge el término Tecnologías del Aprendizaje y del Conocimiento (TAC) como concepto diferenciado al de Tecnologías de

Información y Comunicación (TIC), lo que implica el uso de los saberes y las herramientas digitales como verdaderos recursos didácticos enmarcados por un nuevo paradigma pedagógico.

En relación a esto, uno de los errores más frecuentes al momento de querer implementar una nueva estrategia de enseñanza digital, es el denominado *tecnocentrismo*, es decir, situar la tecnología por encima de la pedagogía y la didáctica, olvidando que su incorporación no es un problema tecnológico, sino que es cultural, social y formativo⁽⁷⁾. En otras palabras, conocer e incorporar las tecnologías (dimensión tecnológica) implica no sólo revisar la propuesta pedagógica (dimensión pedagógica) sino también explorar las posibilidades comunicacionales y las interacciones que se abren con estos dispositivos y sus lenguajes (dimensión comunicacional). Cuando median las tecnologías en red, el vínculo comunicacional se vuelve un desafío necesario de explorar para potenciar los aprendizajes.

En síntesis, la pedagogía digital combina competencias digitales y pedagógicas y es un requisito para la utilización significativa de la tecnología digital en la enseñanza⁽⁸⁾. Por lo tanto, los educadores que son competentes en pedagogía digital pueden integrar la tecnología digital en la educación y pueden enseñar las habilidades digitales esenciales que los estudiantes necesitan.

Siguiendo la construcción de esta red conceptual, se define a la Competencia Digital como el uso creativo, seguro y crítico de las tecnologías de la sociedad de la información para el trabajo, el ocio y la comunicación. Particularmente, las **Competencias Digitales Docentes** son un conjunto de conocimientos, habilidades y estrategias propias de la profesión docente que permiten solucionar los problemas y retos educativos que plantea la denominada sociedad del conocimiento⁽⁹⁾. Enfatiza la flexibilidad de los docentes a las nuevas necesidades

establecidas por el uso de las tecnologías, así como a su apropiación y adaptación a fines de interactuar socialmente y orientar a los estudiantes a apropiarse y desenvolverse en un mundo digital. La preocupación de caracterizar el grado de competencias digitales en docentes para promover su adopción ha dado lugar

a varios marcos referenciales a nivel mundial, por ejemplo: Marco UNESCO ⁽¹⁰⁾; Marco Unión Europea «DigCompEdu» ⁽¹¹⁾; y Marco de España «INTEF» ⁽¹²⁾; entre otros. Se muestran a continuación, en la **Figura 1**, seis categorías de competencias digitales que los docentes deben adoptar según la Unión Europea.



FIGURA 1. Áreas de Competencia Digital Docente «DigCompEdu» propuestas por la Unión Europea. Extraída de Redecker (2020) ⁽¹¹⁾.

En este nuevo escenario digital se reconfigura el papel del docente, que debe adquirir nuevos conocimientos para orientar los procesos de enseñanza y aprendizaje mediados por tecnologías digitales. De esta manera, apoyados sobre el modelo CDC (Conocimiento Didáctico del Contenido) propuesto por Shulman ⁽¹³⁾, es que Mishra y Koehler ⁽¹⁴⁾ formularon un nuevo modelo denominado TPACK, que corresponde a las siglas

en inglés de *Technological Pedagogical Content Knowledge* (Conocimiento Tecnológico, Pedagógico y Disciplinar), en el que suman al modelo anterior un referente en torno a la naturaleza de las competencias digitales del docente ⁽¹⁵⁾ proponiendo nuevos campos de conocimiento que el docente debe dominar. Esto se muestra esquematizado en la **Figura 2**.

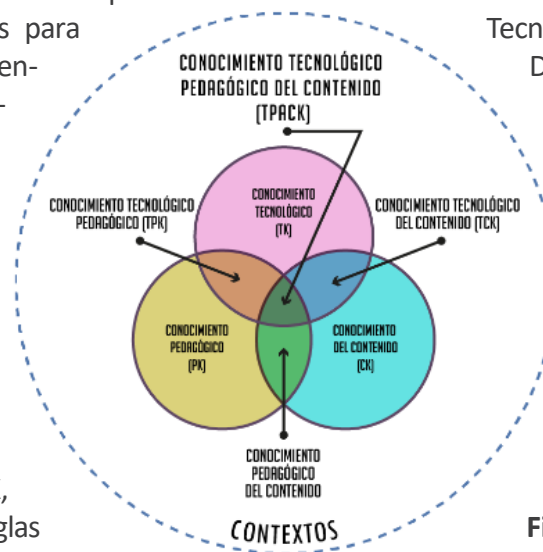


FIGURA 2. Modelo TPACK. Siete tipos de conocimientos según Mishra y Koehler ⁽¹⁴⁾. Extraído de Cabero-Almenara y col. (2017) ⁽¹⁵⁾

Para acercarse a la pedagogía digital

Los entornos virtuales para la enseñanza aparecen asociados tanto a experiencias de educación a distancia como también a la enseñanza presencial. Esto se debe a que facilitan el acceso a recursos tecnológicos y permiten un aprendizaje ubicuo⁽¹⁶⁾, además de generar el efecto de aula aumentada⁽¹⁷⁾. En otras palabras, amplían los límites físicos del aula, favoreciendo la interacción entre docentes y estudiantes, habilitando un nuevo espacio comunicativo para la circulación y construcción de saberes.

Por lo tanto, el objetivo de cada entorno de enseñanza debería ser explorar las potencialidades del aula virtual sin quedar restringido a las lógicas estandarizadas de las plataformas en las que fueron diseñadas. Es fundamental presentar propuestas educativas creativas e innovadoras que promuevan aprendizajes colaborativos y significativos. Ante esto, surge la pregunta: ¿Cómo lograrlo? A continuación, se comparten cinco aspectos importantes a considerar, acompañados de interrogantes que pueden servir como guía al momento de diseñar un espacio de enseñanza virtual desde un enfoque constructivista.

1. El aula como recorrido pedagógico: La plataforma modela la forma de interactuar con determinados recursos y permite modular el flujo de trabajo. No se trata de mostrar contenido sino de guiar y monitorear el uso, las interacciones y las condiciones de accesibilidad. El docente debe usar la plataforma para alinear los recursos con las actividades en función de los objetivos pedagógicos, evitando diseños complejos y testeando el montaje previamente para evitar malas comunicaciones. Por lo tanto, al momento de crear un aula virtual, ésta se podría pensar como un recorrido pedagógico⁽¹⁹⁾ y en tal caso preguntarse *¿Qué características posee el recorrido que le propongo a mis estudiantes? ¿Es claro? ¿Es lo que deseo acercar? ¿Es ordenado y secuenciado? ¿Se corresponde con la planificación? ¿Presenta un cronograma con temas y fechas? ¿Se dan a conocer los criterios de evaluación?*

2. Propiciar el rol activo en el estudiante:

Es sabido que más aprende el que hace por sobre el que escucha o lee. Poner en juego diferentes capacidades para la apropiación de nuevos contenidos genera autorregulación, autogestión y verdaderos aprendizajes significativos⁽¹⁹⁾. Considerando estos aspectos, el escenario deseado es el que propicia un rol activo y colaborativo de los estudiantes. Por lo tanto, es necesario que haya espacios de diálogo, interacción y retroalimentación entre quienes forman parte del vínculo pedagógico.

Entonces *¿Cómo imaginamos estos espacios de trabajo virtual? ¿Cómo diseñar espacios educativos que favorezcan procesos de aprendizaje junto a otros y donde el conocimiento circule? ¿Hay espacios destinados a generar comunidades de aprendizaje e intercambios? ¿Es un entorno que promueve el diálogo y la participación?*

3. El diseño basado en la acción:

Si el escenario deseado es el rol activo de los estudiantes entonces hay que proponer acciones. El centro del diseño deben ser actividades que permitan utilizar aquello que se desea enseñar en diferentes contextos y poner en tensión ideas⁽²⁰⁾. Por lo tanto, deberíamos preguntarnos *¿Cómo diseñar espacios de aprendizaje donde “pasen cosas” y no sólo sea ver un video o leer un texto? ¿Cómo construir experiencias educativas enriquecidas de actividades que inviten a un rol activo (y reflexivo) del estudiante? ¿Cómo construir experiencias de aprendizaje “a medida” y que el foco no esté en la tecnología sino en las capacidades a enseñar? ¿Qué metodologías o herramientas existen que fomenten estos intercambios y el trabajo colaborativo? ¿Las actividades mencionan objetivos y fechas a cumplir?*

4. Experiencias sincrónicas de aprendizaje:

Confluir distintas personas en un mismo espacio en línea es un desafío comunicacional

y pedagógico. Una experiencia sincrónica se vuelve memorable cuando se diseña en base a los siguientes aspectos según Blustein y colegas ⁽²¹⁾: destinatarios *¿Qué sabemos de los posibles participantes?*; objetivos *¿Qué queremos que aprendan/experimenten?*; duración *¿Cuál sería la duración ideal para que el propósito se cumpla?*; modalidad híbrida *¿Tiene buena integración lo que sucede en el sincrónico con lo que se propone asincrónicamente?*; guión *¿Qué sucederá en cada momento?*; participación *¿Qué espacios de participación individual/grupal se promueven para el aprendizaje?* Por último, la variedad de voces aporta dinamismo y fluidez a los encuentros, por lo tanto, una alternancia entre la exposición y la participación puede enriquecer los encuentros y mantiene la atención de los participantes.

5. Recursos digitales interactivos: Además de identificar cuáles podrían ser buenos recursos educativos, el docente debe ser capaz de modificarlos y/o crearlos para que se ajusten a los objetivos de enseñanza, características del estudiantado y poder compartirlos de manera que habilite nuevos escenarios de práctica individual y colectiva. Al mismo tiempo, debe gestionar el uso responsable del contenido digital, respetando las normas de derechos de autor y protegiendo datos personales ⁽¹¹⁾. Podrían guiar esta selección de recursos las siguientes preguntas: *¿El recurso está alineado con el objetivo de enseñanza? ¿Qué capacidad se pone en práctica con el recurso facilitado? ¿Qué tipo de interacciones se fomentan con este recurso? ¿Necesita instalar un software específico para tener acceso? ¿Funciona en todo sistema operativo?*

Recursos recomendados: Mentimeter, Ahaslides (encuestas interactivas); Padlet, Miro, Fig Jam, Canva (Murales y pizarras interactivas); Kahoot, Quizzis, Word Wall (Juegos interactivos); Canva, Genially (videos y presentaciones).

Reflexiones a modo de cierre

El confinamiento debido a la pandemia dio lugar a numerosas experiencias educativas remotas, mediadas por tecnologías de red, que

merecen una reflexión, ya que han llegado para quedarse. *¿Pero qué significa ser un docente reflexivo?* La reflexión se basa en la experiencia por sobre la teoría y es un proceso que ayuda a poner en duda nuestras certezas. Es a través de la reflexión que el docente logra comprender mejor su actividad profesional y los problemas que la enseñanza ofrece. Revisar las propias prácticas y propuestas educativas es un camino recurrente esperable en el quehacer docente ya que genera nuevos conocimientos y mejoras en su práctica ⁽²²⁾. Sin embargo en este artículo, animamos a los docentes a no sólo utilizar la experiencia sino incorporar las herramientas conceptuales y metodológicas que la pedagogía digital nos acerca para una reflexión crítica y aún más profunda.

En esta revisión, hemos repasado las características más relevantes de la enseñanza remota de emergencia en aulas de química de nuestra Universidad, destacando aciertos y desaciertos desde la mirada de la pedagogía digital. Se establecieron las bases teóricas de la pedagogía digital y los fundamentos de las competencias digitales que deben desarrollar los docentes en este nuevo escenario. Por último, se compartieron una serie de interrogantes con la intencionalidad de ser guías para el diseño de entornos de aprendizaje más cercanos a lo recomendado por estos marcos teóricos antes mencionados.

De acuerdo con García-Aretio⁽²³⁾, para lograr una pedagogía digital efectiva, es fundamental que los docentes adquieran y perfeccionen competencias digitales, adapten e incorporen tecnologías emergentes y orienten sus métodos de enseñanza al mundo digital. Esto contribuirá a elevar la calidad educativa y a preparar de manera más eficaz a los estudiantes para enfrentar los retos de la sociedad del conocimiento actual y tecnológicamente dinámica.

Referencias Bibliográficas

- Hodges, C., Moore, S., Locke, B., Trust, T. & Bond, M. (2020). The difference between emergency remote teaching and on-line learning.
- García-Aretio, L. (2021). COVID-19 y educación a distancia digital: preconfinamiento, confinamiento y posconfinamiento. RIED-Revista Iberoamericana de Educación a Distancia, 24(1), 9-32.
- Cabero-Almenara, J. & Llorente-Cejudo, C. (2020). Covid-19: transformación radical de la digitalización en las instituciones universitarias. Campus virtuales, 9(2), 25-34.
- Basso, A. V. Pedagogía digital y pandemia: Características, aciertos y obstáculos de la enseñanza de la química en nivel superior (Tesis de Maestría). Universidad Nacional de Córdoba, 2023. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/550200>
- Basso, A., & Nottaris, D. (2021). Identidad y Seguridad Digital: Aspectos Relegados en los Entornos Virtuales de Enseñanza de Nivel Secundario. In Memorias de las Jornadas Nacionales y Congreso Internacional en Enseñanza de la Biología (Vol. 3, No. Extraordinario, pp. 450-452).
- Suárez-Guerrero, C. (2014). Pedagogía red. Cuadernos de pedagogía, (449):76-80.
- Cabero-Almenara, J. (2006). La calidad educativa en el e. Learning: sus bases pedagógicas. Educación médica, 9, 7-12.
- Cowling, M., & Birt, J. (2018). Pedagogy before technology: A design-based research approach to enhancing skills development in paramedic science using mixed reality. Information, 9(2), 29.
- Cabero-Almenara, J., & Palacios-Rodríguez, A. (2020). Marco Europeo de Competencia Digital Docente «DigCompEdu». Traducción y adaptación del cuestionario «DigCompEdu Check-In». Edmetic, 9(1), 213-234.
- Marco UNESCO (2019) Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Marco de competencias de los docentes en materia de TIC (1era edición) Francia: UNESCO. En: Marco de competencias de los docentes en materia de TIC UNESCO
- Redecker, C. (2020). Marco europeo para la competencia digital de los educadores: DigCompEdu. En: <https://redined.educacion.gob.es/xmlui/handle/11162/205287>
- INTEF (2017). Marco Común de Competencia Digital Docente. Instituto Nacional de Tecnologías Educativas y Formación del Profesorado (INTEF), Madrid: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de España. En: MARCO COMÚN DE COMPETENCIA DIGITAL DOCENTE Septiembre 2017.
- Shulman, L. S. (1986). Those who understand: Knowledge growth in teaching. Educational researcher, 15(2), 4-14.
- Mishra, P. & Koehler, M. J. (2006). Technological pedagogical content knowledge: A framework for teacher knowledge. Teachers college record, 108(6):1017-1054.
- Cabero-Almenara, J., Roig-Vila, R. & Mengual-Andrés, S. (2017). Conocimientos tecnológicos, pedagógicos y disciplinares de los futuros docentes según el modelo TPACK. Digital Education Review, 32, 73-84. En: Conocimientos tecnológicos, pedagógicos y disciplinares de los futuros docentes según el modelo TPACK
- Burbules, N. (2012). El aprendizaje ubicuo y el futuro de la enseñanza. Encuentros en educación. Vol. 13, 3-14.
- Sagol, C. (2012), El aula aumentada. Educar. Recuperado: 20 marzo 2015, desde: Cecilia Sagol: el aula aumentada
- Da Porta, E., Llimós, G., Palmero, P. & Plaza-Schaefer, V. (2020) Módulo 1 Aproximación a los entornos virtuales para la enseñanza. Se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
- Rodríguez, M. R. (2020). Rol del docente y estudiante en la educación virtual. Revista Multi-Ensayos, 6(12), 28-37.
- Henry, J. & Meadows, J. (2008). An absolutely riveting online course: Nine principles for excellence in web-based teaching. Canadian Journal of Learning and Technology, 34(1):1.
- Blustein, T., Posse, M. & Trech, M. (2023). Diseño de Experiencias Sincrónicas de Aprendizaje. Bs.As., Argentina
- Anijovich, R., & Capelletti, G. (2018). La práctica reflexiva en los docentes en servicio. Posibilidades y limitaciones. Espacios en blanco. Serie indagaciones, 28(1), 75-92.
- García-Aretio (2002). La educación a distancia: de la teoría a la práctica. 329 páginas. Barcelona: Ariel. ISBN: 84 344 2637

educa



Para citación de este artículo: BASSO, Ana V. (2024) "Educación superior en la era digital: adaptaciones y aprendizajes post-pandemia", en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 125 - 131 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

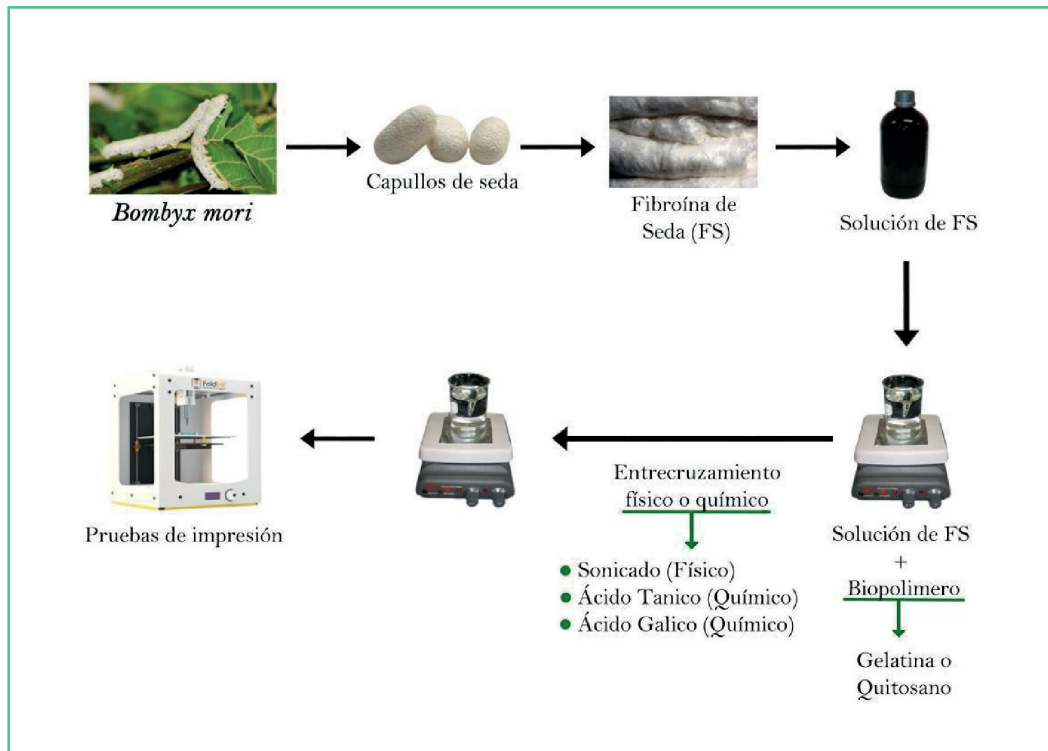
Desarrollo de una tinta para bioimpresión 3D basada en fibroína de seda (FS)

Tesista: KARAM, Ana Lucía

Director: Dra. VALENTI, Laura E.

Co-Director: Dra. MARTINELLI, Marisa

Filiación Institucional: Departamentos de Fisicoquímica y Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



La bioimpresión 3D es una tecnología innovadora con potencial para imprimir órganos y tejidos. La clave para el éxito de esta metodología es contar con una tinta que permita la impresión y favorezca la adhesión y crecimiento celular. Esta tesis aporta al desarrollo de una tinta idónea para el proceso empleando fibroína de seda (FS) por su excelente biocompatibilidad y propiedades ajustables. La FS, purificada de capullos de *Bombyx mori*, se entrecruzó con gelatina y quitosano mediante procedimientos físicos y químicos para desarrollar una tinta híbrida. Posteriormente se caracterizaron los materiales obtenidos y se evaluó su capacidad para la impresión.

Nota: Este trabajo se hizo en colaboración con el Lic. Santiago Marzini Irranca.

Diseño y síntesis de nanotransportadores inteligentes con potencial aplicación en quimioterapia

Tesista: CASTRO LUNA, Sofía B.

Directora: Dra. MACCHIONE, Micaela A

Filiación Institucional: Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada. IPQA – CONICET. Córdoba, Argentina.

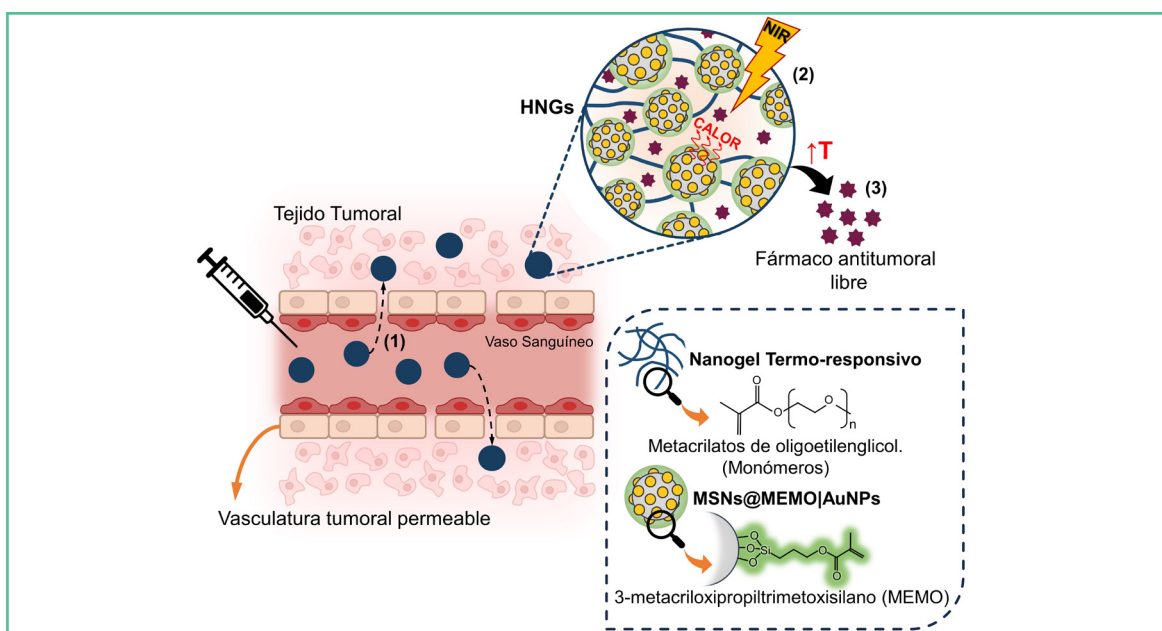


Figura 1:

Esquema del sistema propuesto: Acumulación en el tejido tumoral (1), irradiación con luz NIR (2), liberación del fármaco (3).

En los tratamientos quimioterápicos convencionales algunas dificultades que surgen están relacionadas con la falta de especificidad de los fármacos antitumorales empleados, derivando en diversos efectos secundarios. En la actualidad, se trabaja en el desarrollo de formulaciones capaces de acumularse preferentemente en tejidos neoplásicos, reduciendo los efectos adversos y mejorando la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, se realizó la síntesis y caracterización de nanogel híbridos (HNGs) inteligentes basados en nanopartículas de sílica mesoporosa decoradas con nanopartículas de oro (MSN|AuNPs) e inmersas en la matriz de un material polimérico termo-responsivo, el cual colapsa por encima de una temperatura crítica, lo que puede inducir a liberación del fármaco. La incorporación de las AuNPs permitiría desencadenar la liberación del fármaco gracias a su capacidad de absorber radiación del infrarrojo cercano (NIR) y convertirla en energía térmica.

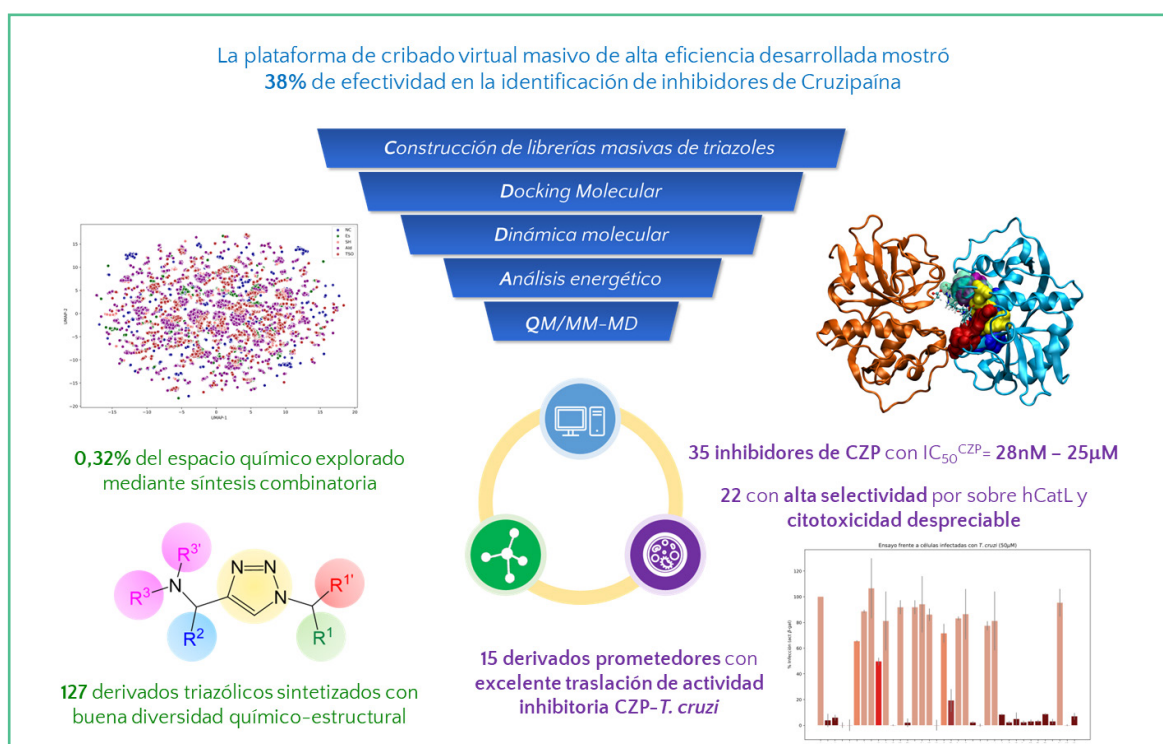
Diseño, síntesis y evaluación biológica de derivados de 1,2,3-triazol como potenciales fármacos antichagásicos

@posgrado

Tesista: CERUTTI, Juan Pablo

Directores: QUEVEDO, Mario Alfredo y DEHAEN, Wim

Filiación Institucional: MedChemLab. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET. Córdoba, Argentina; Sustainable Chemistry for Metals and Molecules, KU Leuven (Leuven, Bélgica).



Las opciones de tratamiento actuales para la enfermedad de Chagas, una enfermedad desatendida de alcance global, son limitadas y presentan numerosos efectos adversos. En este contexto, mediante el uso de métodos computacionales avanzados y estrategias de síntesis química combinatoria, se obtuvieron 127 derivados triazólicos con alto potencial para inhibir Cruzipaína (CZP), la principal cisteína proteasa de *T. cruzi*. De estos, 35 compuestos demostraron alta potencia inhibitoria, excelente selectividad sobre catepsinas humanas, buen perfil de seguridad y capacidad para reducir la infección parasitaria. Así, mediante un enfoque multidisciplinar y multicéntrico, se identificaron nuevos prometedores agentes antichagásicos potentes y seguros.

Agradecimientos: FCQ-UNC, CONICET, KU Leuven, UFMG, INGENI.

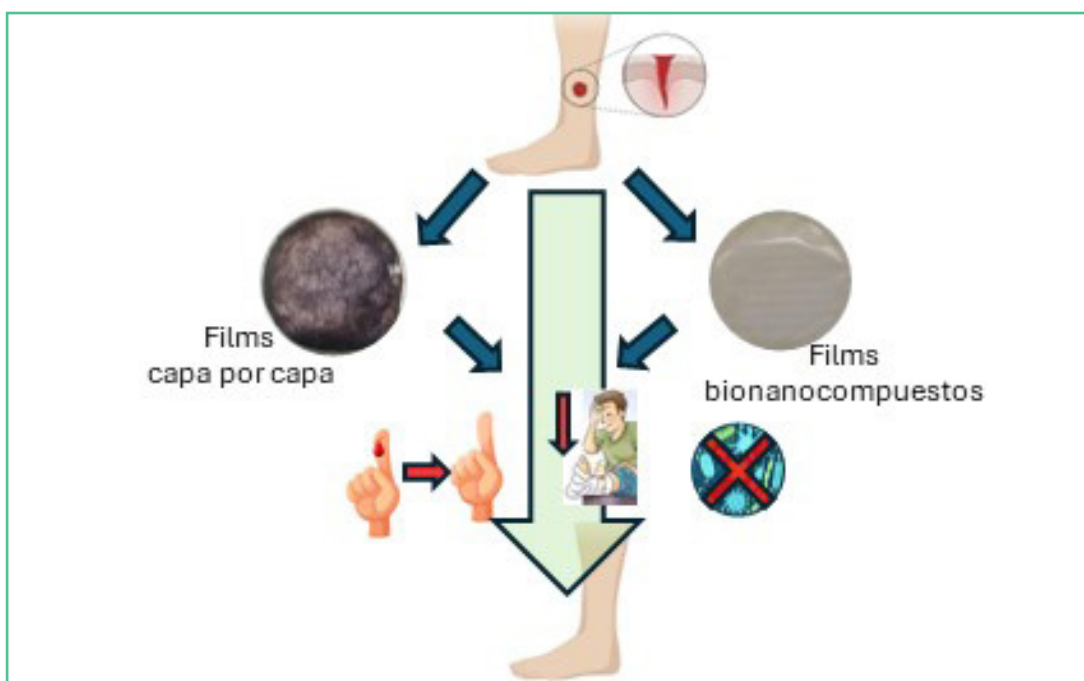
Films multicapa y bionanocompuestos para su aplicación en ingeniería de tejidos

Tesista: USSEGLIO, Nadina Aimé

Directora: Dra. GRANERO, Gladys Granero

Co-Director: Dra. CARRER, Dolores

Filiación Institucional: Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA- CONICET. Córdoba, Argentina



La ingeniería de tejidos aplicada a la piel busca desarrollar productos que faciliten la curación de heridas, un gran problema para la salud pública debido a los altos costos médicos. En esta Tesis Doctoral, se buscaron nuevas alternativas a los injertos cutáneos mediante el desarrollo de biomateriales con las propiedades necesarias para la regeneración tisular. Se desarrollaron dos sistemas a base de polímeros, films bionanocompuestos y un film multicapa, que poseen características favorables para la cicatrización, no son tóxicos, pueden prevenir infecciones de bacterias y disminuir la inflamación. Estos sistemas muestran un gran potencial para el tratamiento de heridas cutáneas.

Bitácoradigital

Revista electrónica de la Facultad de Ciencias Químicas - UNC

Av. Medina Allende N°1998, Córdoba — Argentina

0351 5353850

bitacoradigital@quimicas.unc.edu.ar

www.fcq.unc.edu.ar