UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
Mérida -Venezuela

ISSN: 1856-5301

Avances en Química

Volumen 20
Número 1
Enero –abril, 2025



Imagen generada parcialmente con inteligencia artificial (Copiloto de Bing)

Dialnet
DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
redalyc
latindex
REVENCYT
Scopus

Avances en Química

Contenido

Volumen 20, número 1, Cuatrimestres enero – abril, Año 2025

Página

Editorial

A pesar del tango, veinte años sí es algo ……. **1**
Cristóbal Lárez Velásquez* **Venezuela**

In memorian

Profesor Dr. Galo Cárdenas Triviño …… **3**
Cristóbal Lárez Velásquez **Venezuela**

Semblanza

Profesor Dr. Juan Luís Concepción Curbelo …… **5**
Ana Cáceres Nicolielly **Venezuela**

Actualidad química

¿Qué haremos cuando una IA gane sola el premio Nobel? Reflexiones sobre el Nobel de Química de 2024. …… **9**
Manuel Jesús López Baroni **España**

Artículo científico

Efecto inhibitorio in vitro de la Stevia rebaudiana sobre la glicación no enzimática de la Hemoglobina. ……... **17**
Johanna E. Peña*, Herminia D. Gil, Yelinda Araujo, Jonathan Zambrano, Jorge L. Uzcátegui, Alí Sulbarán, Dariana Erazo **Venezuela**

Artículo divulgativo

Nanopartículas con actividad antimicrobiana como alternativa a los antibióticos convencionales …….. **23**
Dinorah Diaz, Julio C. Tinoco, Ruben Ruiz-Ramos, Andrea G. Martinez-Lopez **México**

Avances en Química

Consejo Editorial

Comité Editorial

Dra. Marcela Pascu de Burguera, pascu@ula.ve
Dr. Issa Katime, issakatime@ehu.es
Dr. Wilmer Olivares, wilmer@ula.ve
Dr. Jairo Márquez, jamar@ula.ve
Dr. Enrique Millán Barrios, ejmb@ula.ve

Editor Jefe

Dr. Cristóbal Lárez Velásquez, clarez@ula.ve

Consejo de Editores por Área

Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas	Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas
Analítica	Froylan Contreras	fcontrer@ula.ve	**Productos Naturales**	Juan M. Amaro	jamaro@ula.ve
	Alexis Zambrano	alexisz@ula.ve		Carmelo Rosquete	carmelor@ula.ve
Electroquímica	Enrique Millán B.	ejmb@ula.ve	**Cinética y Catálisis**	Freddy Imbert	imbert@ula.ve
	Yris Martínez	ymartin@ula.ve		Pedro Rodríguez	pedrojrs@ula.ve
Orgánica	Alí Bahsas	bahsas@ula.ve	**Química Ecológica**	María P. Calcagno	mariapia@ula.ve
	Andrés Abad	abadjos@ula.ve		Alberto Oliveros	aloliver@ula.ve
Polímeros	Hugo Martínez P.	hmartin@ula.ve	**Espectroscopia Analítica**	Xiomara de Navarro	roxio@ula.ve
	Cristóbal Lárez V.	clarez@ula.ve		María A. Sánchez	angelisa@ula.ve
Inorgánica y Organometálicos	Bernardo Fontal	fontal@ula.ve	**Espectroscopia Molecular**	Pablo Carrero	pcarrero@ula.ve
	Ricardo Contreras	ricardo@ula.ve		Carlos Rondón	crondon@ula.ve
Química Teórica	Wilmer Olivares	wilmer@ula.ve	**Cristalografía**	Graciela Díaz	diaz@ula.ve
	Luis Rincón	lrincon@ula.ve		Gerzon Delgado	gerzon@ula.ve
Farmacia	Alfredo Usubillaga	usubilla@ula.ve			
	Sabino Menolasina	sabino@ula.ve			

Consejo editorial

Comité Editorial

Dra. Marcela Pascu de Burguera, pascu@ula.ve
Dr. Issa Katime, issakatime@ehu.es
Dr. Wilmer Olivares, wilmer@ula.ve
Dr. Jairo Márquez, jamar@ula.ve
Dr. Enrique Millán Barrios, ejmb@ula.ve

Editor Jefe

Dr. Cristóbal Lárez Velásquez, clarez@ula.ve

Consejo de Editores por Area

Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas	Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas
Analítica	Froylan Contreras Alexis Zambrano	fcontrer@ula.ve alexisz@ula.ve	**Productos Naturales**	Juan M. Amaro Carmelo Rosquete	jamaro@ula.ve carmelor@ula.ve
Electroquímica	Enrique Millán B. Yris Martínez	ejmb@ula.ve ymartin@ula.ve	**Cinética y Catálisis**	Freddy Imbert Pedro Rodríguez	imbert@ula.ve pedrojrs@ula.ve
Orgánica	Alí Bahsas Andrés Abad	bahsas@ula.ve abadjos@ula.ve	**Química Ecológica**	María P. Calcagno Alberto Oliveros	mariapia@ula.ve aloliver@ula.ve
Polímeros	Hugo Martínez P. Cristóbal Lárez V.	hmartin@ula.ve clarez@ula.ve	**Espectroscopia Analítica**	Xiomara de Navarro María A. Sánchez	roxio@ula.ve angelisa@ula.ve
Inorgánica y Organometálicos	Bernardo Fontal Ricardo Contreras	fontal@ula.ve ricardo@ula.ve	**Espectroscopia Molecular**	Pablo Carrero Carlos Rondón	pcarrero@ula.ve crondon@ula.ve
Química Teórica	Wilmer Olivares Luis Rincón	wilmer@ula.ve lrincon@ula.ve	**Cristalografía**	Graciela Díaz Gerzon Delgado	diaz@ula.ve gerzon@ula.ve
Farmacia	Alfredo Usubillaga Sabino Menolasina	usubilla@ula.ve sabino@ula.ve			

www.saber.ula.ve/avancesenquimica
Avances en Química, 20(1), 1-2 (2025)
Editorial

Comité editorial

Dra. Marcela Pascu de Burguera
Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química. Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Mérida 5101, Venezuela.
pascu@ula.ve

Dr. Issa Katime Amashta
Universidad del País Vasco. Grupo de Nuevos Materiales. Apartado Postal 644, Bilbao, España.
issa.katime@ehu.es

Dr. Wilmer Olivares
Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química. Grupo de Química Teórica. Mérida 5101, Venezuela.
wilmer@ula.ve

Dr. Jairo Márquez.
Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química. Laboratorio de Electroquímica. Mérida 5101, Venezuela.
jamar@ula.ve

Dr. Enrique Millán Barrios
Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química. Laboratorio de Electroquímica. Mérida 5101, Venezuela.
ejmb@ula.ve

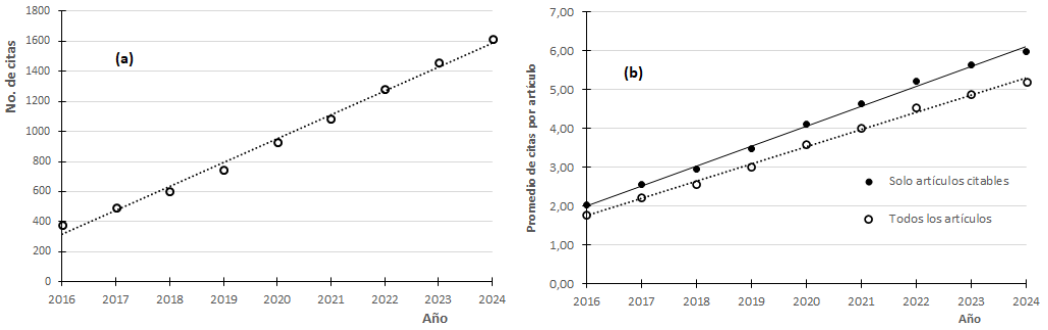
Editor Jefe

Dr. Cristóbal Lárez Velásquez
Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Grupo de Polímeros. Mérida 5101, Venezuela
Teléfono: 0058-274-2401381
Fax: 0058-274-2401286
e-mail: clarez@ula.ve

A pesar del tango, veinte años sí es algo

Cristóbal Lárez Velásquez
Editor Jefe, Avances en Química

Estamos llegando a nuestros primeros veinte años de existencia. Y aunque un tango muy conocido indica "*que 20 años no es nada*", estamos convencidos de que algo se ha logrado en los primeros 20 años de **Avances en Química**. A la fecha, cuando se inicia el último año de dos décadas de trabajo continuo, y con una excelente puntualidad, la revista ha llegado a un total de 310 artículos publicados, pudiendo catalogarse 40 de ellos como no citables por tratarse de artículos editoriales, semblanzas y homenajes *In memorian*. De esta forma, se ha mantenido un ritmo promedio de unos 15,5 artículos por año, lo que no ha sido una tarea fácil por las difíciles circunstancias que ha atravesado, y continúa atravesando, nuestro país, Venezuela. Adicionalmente, y como es bien conocido, la competencia por material publicable de buena calidad es cada día más difícil debido a la aparición de muchas revistas, incluyendo las llamadas revistas o compañías editoriales depredadoras, que publican cualquier tipo de material bajo la principal condición de que los autores paguen para publicarlo, obviando olímpicamente una revisión por pares académicamente reconocidos y con sólidos principios éticos. Adicionalmente, algunas de estas revistas se dedican a robar el material de otras revistas, por ejemplo, traduciendo sus artículos al inglés (en nuestro caso desde artículos en idioma español) y publicando éstos sin consentimiento de la revista plagiada ni de los autores, como ya ha sucedido en **Avances en Química**.



Sin embargo, a pesar de todas estas vicisitudes, nuestra revista ha mantenido el paso, tanto en el número de artículos publicados, como en el número de citaciones recibidas a lo largo de los años. Como puede verse en la figura (a) el número de citas mantiene un crecimiento prácticamente constante, al menos desde hace ya unos diez años, mientras que el número de citas promedio por artículo también ha crecido linealmente (figura (b)), si se considera bien sea el número total de artículo (5,30 citas/artículo en 2024) o el número de artículos citables (5,99 citas/artículo en 2024).

Por otra parte, y en consonancia con lo informado en nuestro editorial del año pasado, la revista finalmente ha logrado la obtención de identificadores DOI para un número importante de sus artículos. Así, el año 2024 se logró (mediante la generosa colaboración de varios autores para pagar al prestador de este servicio) la asignación de DOIs para 45 artículos de **Avances en Química**, los cuales ya han sido informados a los respectivos autores. También, a comienzos de este año 2025 se ha logrado la colaboración de los autores para el pago de otros nueve DOIs de la revista, cuyos trámites están pendientes de finalizar. En este sentido, se debe reconocer el trabajo de la Comisión de Publicaciones del CDCHTA-ULA en la organización y ejecución de los operativos que permiten la obtención de estos identificadores digitales, tan importantes hoy día, para todas las revistas de la Universidad de Los Andes, Venezuela. Igualmente, es necesario resaltar el trabajo del profesor Ricardo Contreras, miembro del Comité Editorial de nuestra revista y del grupo de Organometálicos, quien se ha encargado de coordinar el proceso de asignación de los números DOI para nuestra revista.

Como ya se ha hecho costumbre, presentamos a continuación el detalle de los artículos publicados por año y tipo (tabla 1) así como del número de citas recibidas por la totalidad de los artículos a lo largo de la vida de **Avances en Química** (tabla 2). Los datos de esta última tabla se obtuvieron usando el buscador académico gratuito Google Scholar entre los días 28-29 de abril de 2025. Hay varias cosas que destacar, siendo una de las más llamativas que el 71,86% de los artículos citables de la revista (y un 62,58% de los artículos totales) ha recibido al menos una cita, lo cual indica claramente que casi tres de cada cuatro artículos publicados en nuestra revista han sido citados en alguna de las publicaciones académicas cubiertas por este buscador de amplio alcance.

Continua en la página siguiente

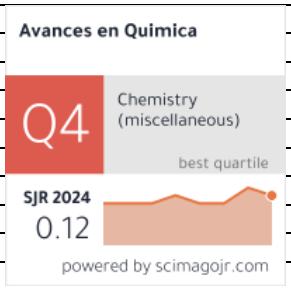
Tabla 1. Número de artículos publicados en **Avances en Química** hasta el año 2024, desglosados por tipo y año de publicación.

Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Totales	%
Editorial	3	3	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	**24**	7,74
Semblanza	1	1	1	1			1			2	1	1	1	1		1				**12**	3,87
In memorian		1									2							1		**4**	1,29
Actualidad química										1			1	1		1	1	1		**6**	1,94
Artículo divulgativo	2	2	1	1		1		2		1		1	2	1	1					**15**	4,84
Revisión bibliográfica		2		1		1	2	1	1	1	1	1	1		1	3		1	1	**18**	5,81
Nota					1						1									**2**	0,65
Nota técnica		1	1	3	3	1	2	5	1	3	0	1	2		2	1				**26**	8,39
Artículo científico	7	6	9	9	20	12	20	15	13	18	12	5	4	8	6	5	7	8	10	**194**	62,58
Comunicación corta			1										1				1			**3**	0,97
Avance de investigación	1		1														1			**3**	0,97
Artículo pedagógico																	1	2		**3**	0,97
Totales	**14**	**16**	**15**	**16**	**25**	**16**	**26**	**24**	**16**	**28***	**18**	**10**	**13**	**12**	**11**	**12**	**12**	**14**	**12**	**310**	100
No citables	4	5	2	2	1	1	2	1	1	4	4	2	2	2	1	2	1	2	1	40	12,90

* Ese año se publicó adicionalmente un número especial con 8 artículos, con motivo de celebrase el X aniversario de la revista.

Tabla 2. Número de citas de artículos publicados en **Avances en Química** recibidas al 28/04/2024. Consulta realizada con *Google Scholar*.

No.	Artículo	Citas
1	C Lárez. Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro. **1(2)**, 1-15 (2006)	219
2	MC Nevárez-Martínez *et al*. Fotocatálisis: inicio, actualidad y perspectivas a través del TiO_2. **12(2-3)**, 45-59 (2017).	86
3	AG Martinez-Lopez *et al*. Alternativas actuales al manejo de lixiviados. **9(1)**, 37-47 (2014).	61
4	DR Martínez, GG Carbajal. Hidróxidos dobles laminares: arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología. **7(1)**, 87-99 (2012).	58
5	V Tkach *et al*. Descripción matemática de la síntesis electroquímica de polímeros conductores en la presencia de surfactantes. **8(1)**, 9-15 (2013).	38
6	P Chacón-Morales *et al*. Isolation and characterization of (+)-mellein, the first isocoumarin reported in Stevia genus. **8(3)**, 145-151 (2013).	36
7	C Cabello Alvarado *et al*. Cera de candelilla y sus aplicaciones. **8(2)**, 105-110 (2013)	34
8	R Suarez, *et al*. Validación de un método analítico para la determinación de magnesio eritrocitario. **4(2),** 53-62 (2009).	34
9	M Riera, R Palma. Obtención de bioplásticos a partir de desechos agrícolas. Una revisión de las potencialidades en Ecuador. **13(3)**, 69-78 (2018)	30
10	RD García. Instrumentos que revolucionaron la química: la historia del espectrofotómetro. **13(3)**, 79-82 (2018)	28
11	F Vargas, C Rivas, A Nursamaa, T Zoltan. Reacciones de radicales libres con relevancia biológica en la teoría del envejecimiento. **2(2)**, 3-15 (2007).	28
12	L Veliz *et al*. Estudio de la hidrólisis del ion Niquel (II) y de la formación de los complejos de Niquel (II) con los ácidos Picolínico y Dipicolínico en NaCl 1,0 mol. dm^{-3} a 25 ºC. **6(1)**, 3-8 (2011)	26
13-14	2 artículos con 22 citas	44
15	1 artículos con 21 citas	21
16	1 artículos con 20 citas	20
17-18	2 artículo con 19 citas	38
19-21	3 artículo con 16 citas	48
22	1 artículo con 15 citas	15
23-26	4 artículos con 14 citas	56
27	1 artículo con 13 citas	13
28-29	2 artículos con 12 citas	24
30-32	3 artículos con 11 citas	33
33-39	7 artículos con 10 citas	70
40-45	6 artículos con 9 citas	54
46-48	3 artículos con 8 citas	24
49-61	13 artículos con 7 citas	91
62-76	15 artículos con 6 citas	90
77-85	9 artículos con 5 citas	45
86-104	19 artículos con 4 citas	76
105-131	27 artículos con 3 citas	81
132-165	34 artículos con 2 citas	68
166-194	29 artículos con 1 cita	29
195-310	116 artículos sin cita	---
Total	**310 artículos (40 no citables)**	**1616**



Información de **Avances en Química** en el sitio de SCIMAGO: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100204309&tip=sid&clean=0

Finalmente, es importante mencionar que de nuevo este año se ha utilizado la inteligencia artificial "Copiloto", de Microsoft Bing, para obtener, parcialmente, la imagen que lucirá la portada de nuestra revista durante el 2025, basada en las palabras "proteínas" e "inteligencia artificial", debido a su relación directa con el tema de trabajo de los investigadores premiados con el Nobel en Química del año 2024. Sobre dicho tema se publica en este primer número un excelente artículo de Actualidad Química titulado *"¿Qué haremos cuando una IA gane sola el premio Nobel? Reflexiones sobre el Nobel de Química de 2024*", del Dr. Manuel J. López Baroni, profesor del Centro de Nanociencia y Tecnologías Sostenibles (CNATS) en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

Profesor Dr. Galo Cárdenas Triviño



El doctor Galo Cárdenas Triviño (~1951-04/01/2023) fue un destacado químico chileno que trabajó en distintas áreas de la investigación científica. Comenzó su licenciatura en Química en 1972, en la Universidad de Chile, concluyéndola en 1979 en la Universidad de Concepción. Posteriormente, realizó estudios en la Universidad de Auburn, Estados Unidos, en dónde culminó estudios de maestría (1982) y doctorado (1986), presentando para este último grado la disertación doctoral titulada "*Reactions of iron atoms with alkenes, deuterium-hydrogen exchange and deuterium-hydrogen exchange over alumina*". De igual manera, realizó una estancia postdoctoral en la Universidad del Estado de Kansas en el año 1986 y perteneció a la sociedad de investigadores destacados SIGMA XI (1986)[1]. Fue presidente de la Sociedad Chilena de Química entre 2001 y 2005. El doctor Cárdenas inició su carrera académica como Profesor Titular de Mérito en Ciencias Químicas, en la Universidad de Concepción institución donde permaneció desde 1977 hasta 2010.

Posteriormente, estuvo como Profesor Titular en la Universidad de San Sebastián, Concepción, entre 2010 y 2014. Desde 2014 hasta 2023 fue Profesor Titular en el Departamento de Ingeniería en Maderas de la Universidad del Bio-Bio, siendo representante de esta Universidad en el Doctorado de la Macrofacultad de Ingeniería, conformada por las facultades de la especialidad de las Universidades de Talca, del Bío-Bío y de La Frontera.

Durante su trabajo en la Universidad de Concepción, el doctor Cárdenas Triviño fue profesor titular del Departamento de Polímeros de la Facultad de Ciencias Químicas. En el año 2003 recibió el Premio Municipal de Ciencias por su trabajo en el área de Nanomateriales y Nuevos Materiales[2]. Su trabajo de investigación estuvo fundamentalmente enfocado en dos líneas gruesas, enmarcadas dentro del tema de los nuevos materiales: estudios de nanoquímica para la obtención de nanomateriales y aplicaciones de los polímeros naturales. En esta última línea se inserta la obtención de quitosanos a partir de caparazones de crustáceos, implementando, con financiamiento Corfo-Fontec-Fondef, una planta piloto para producir estos materiales y para el desarrollo de pesticidas biodegradables. Uno de los interesantes trabajos publicado por el grupo del Dr. Cárdenas fue el relacionado con la preparación de un derivado del quitosano con potencialidades para la liberación controlada de un regulador de crecimiento para plantas, específicamente el orto-etilfosfonato de quitosano[3].

Más adelante, el profesor Cárdenas logró establecer una planta comercial de quitosano[4], la cual se mantiene activa bajo la dirección de Carlos Cárdenas, hijo del Dr. Cárdenas. Esta planta produce quitosanos y derivados de éste para aplicaciones agrícolas[4]. Los estudios para aplicaciones agrícolas desarrollados por este destacado investigador incluyeron la preparación de fungicidas basados en quitosano, como el derivado con etil-carbamato para la protección de viñedos chilenos[5], la encapsulación de nanopartículas de metales como cobre, niquel y cobalto[6], preparación de películas composites basadas en nanomateriales de cobre y quitosano para aplicaciones en el área de alimentos[7], etc.

En el área relacionada con las aplicaciones biomédicas publicó diversas investigaciones, como por ejemplo algunos estudios sobre biopelículas composites basadas en quitosano, mejoradas con el uso de aditivos naturales como glicerol, ácido oleico y ácido linoleico, luego de su respectiva optimización[8]. Igualmente, desarrollo algunos trabajos para la formulación de vendajes y geles, estableciendo algunas correlaciones entre la presencia de aditivos y condiciones de preparación con las propiedades antimicrobianas, biocompatibilidades y resistencia a la biodegradación de los materiales preparados[9].

En años recientes el doctor Cárdenas dedicó parte de sus esfuerzos al desarrollo de vehículos para la liberación controlada de antibióticos[10] y también al estudio de los sistemas de dosificación de agentes quimioterapéuticos, incluyendo algunos usados en el tratamiento contra el cáncer[11,12].

Tuve la oportunidad de conocer personalmente al Dr. Galo Cárdenas en Santiago de Chile en junio del año 2010, tres meses después del terremoto de ese año, durante el V Simposio Iberoamericano de Quitina organizado por la Sociedad Iberoamericana de Quitina (SIAQ). Formó parte activa de esta Sociedad y en septiembre del año 2012 fue electo como Secretario de esta institución, durante el desarrollo del VI Simposio SIAQ que se celebró en la ciudad de Fortaleza, Brasil. Posteriormente, asistió al siguiente Simposio, VII SIAQ, que se realizó en el año 2015 en Nayarit, México. La foto que se presenta más adelante muestra al Dr. Cárdenas en el acto de Bienvenida de dicho evento, en compañía de otros miembros de la Directiva de la SIAQ, la doctora Maribel Plasencia y la representante de la Secretaría de Turismo del Estado de Nayarit.



En la foto se aprecia al Dr. Cárdenas en la inauguración del VII Simposio Iberoamericano de Quitina y Quitosano realizado en Nayarit, México, en abril de 2015. Lo acompañan la Dra. Maribel Plascencia, miembro del Comité Organizador (izquierda), y la representante de la Secretaría de Turismo del Estado de Nayarit (derecha).

Para finalizar este resumen de las contribuciones del Profesor Cárdenas se menciona que fue tutor de numerosas tesis de magíster y doctorado y profesor invitado en universidades e instituciones europeas y latinoamericanas, integrante de los claustros académicos de los doctorados en Ingeniería y en Ciencias Químicas de la Universidad de Concepción, encabezó la Sociedad Chilena de Química en varios períodos y fue fundador del *Journal of Chilean Chemical Society*.

Referencias

1. G Cardenas-Trivino. Reactions of iron atoms with alkenes, deuterium-hydrogen exchange and deuterium-hydrogen exchange over alumina. Doctoral dissertation, Auburn University, Estados Unidos (1986).
2. Reportaje. Ciudad distingue a académicos de la Universidad. Galo Cárdenas: Investigando sobre los nuevos materiales. Panorama, Nro. 496, 2 de ctubre (2003). Disponible en: http://www2.udec.cl/panorama/p496/p17.htm#top
3. G Palma, P Casals, G Cárdenas-Triviño. Synthesis and characterization of new chitosan-O-ethyl phosphonate. **J. Chil. Chem. Soc., 50**, 719-724 (2005).
4. https://www.quitoquimica.cl/
5. G Cárdenas-Triviño, L Vergara-González, C Salamanca. Fungicide properties in vitro of chitosan ethyl carbamate in the control of vineyards fungies in Chile. **J. Chil. Chem. Soc., 63(4)**, 4217-4221 (2018).
6. G Cárdenas-Triviño, C Elgueta, L Vergara, J Ojeda, A Valenzuela, C Cruzat. Chitosan doped with nanoparticles of copper, nickel and cobalt. **Int. J. Biol. Macrom., 104**, 498-507 (2017).
7. G Cárdenas-Triviño, J Díaz, MF Meléndrez, C Cruzat, A García-Cancino. Colloidal Cu nanoparticles/chitosan composite film obtained by microwave heating for food package applications. **Polymer Bulletin, 62**, 511-524 (2009).
8. G Cárdenas Triviño, P Anaya, P., C von Plessing, C Rojas, J Sepúlveda. (2008). Chitosan composite films. Biomedical applications. Journal of Materials Science: **Materials in Medicine, 19**, 2397-2405 (2008).
9. P Anaya, G Cárdenas-Triviño, V Lavayen, A García, C O' Dwyer. Chitosan gel film bandages: Correlating structure, composition, and antimicrobial properties. **J. App. Polym. Sci., 128(6)**, 3939-3948 (2013).
10. G Cárdenas-Triviño, M Burgos, C von Plessing, Microencapsulation of oxolinic acid with chitosan beads. **J. Chil. Chem. Soc., 63(4)**, 4229–4238 (2018).
11. YA GuarÍn-González y G Cárdenas-Triviño. New Chitosan-based chemo pharmaceutical delivery systems for tumor cancer treatment: Short-review. **J. Chil. Chemical Soc. 67(1)**, 5425-5432 (2022).
12. YA Guarín-González, G Cabello-Guzmán, J Reyes-Gasga, Y Moreno-Navarro, L Vergara-González, L., A Martin-Martín, LF Barraza. Dual-Action Gemcitabine Delivery: Chitosan–Magnetite–Zeolite Capsules for Targeted Cancer Therapy and Antibacterial Defense. **Gels, 10(10)**, 672 (2024).

Cristóbal Lárez Velásquez*

Laboratorio de Polímeros, Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes.

Mérida – 5101 - Venezuela

(*) clarez@ula.ve; larez.cristóbal@gmail.com

Profesor doctor Juan Luís Concepción Curbelo



Dr. Juan Luís Concepción Curbelo

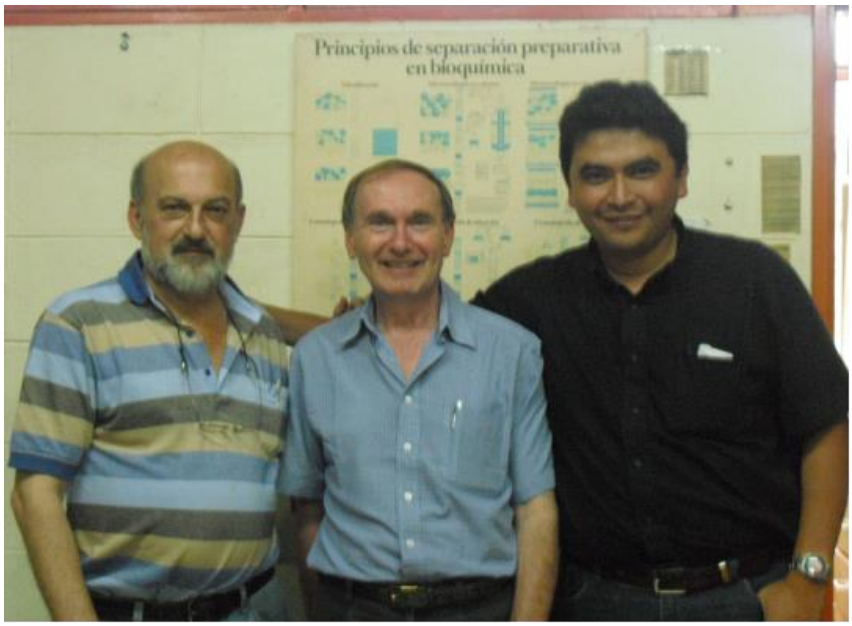
Juan Luis Concepción originario de la Isla la Palma (España), nació el 15 de julio de 1958 en la localidad de Montes de Luna, a la edad de 18 años (1976) emigró a Venezuela junto a sus padres, Wenceslao Concepción y Juana Curbelo. Se radican en el pueblo de Bailadores del estado Mérida, donde termina sus estudios de bachillerato en el liceo Dr. Gerónimo Maldonado, luego ingresa a la Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes para estudiar la licenciatura de Biología, y obtiene su título de licenciado en julio de 1987. El Joven Juan Luis es recordado por sus profesores y compañeros de la carrera por su carácter fuerte, tenaz e irreverente, características que le siguen distinguiendo y que ha aplicado durante toda su trayectoria científica. Bajo la dirección de su tutor el Dr. Nelson López y del co-tutor Dr. Manuel Dagert se inicia en el estudio del parásito *Trypanosoma cruzi* con su tesis "Obtención de clones de *Trypanosoma cruzi* a partir de tripomastigotes sanguícolas delgados, gruesos y de epimastigotes".

Al finalizar sus estudios de licenciatura Juan continúa su incursión como investigador e ingresa en el programa Plan II de la Universidad de Los Andes durante dos años y Luego en el año 1992, concursa y entra como profesor instructor del departamento de Biología de la Facultad de Ciencias. Posteriormente, en la misma casa de estudios realiza una Maestría (año 2000) y un Doctorado en Ciencias Médicas Fundamentales (2005) en el Postgrado del Centro de Microscopía Electrónica de la Facultad de medicina. Realiza su tesis bajo la dirección del Dr. Julio Urbina, brillante investigador del IVIC y con quien trabajará en estrecha colaboración durante muchos años.

En el año 1994, Juan Luis funda el laboratorio Enzimología de Parásitos (LEP) y con el pasar de los años se va consolidando con la incorporación de otros profesores como el Prof. Wilfredo Quiñones, Ana J. Cáceres N., Héctor Acosta, Ximena Barros, Ángel Lobo, Ender Quintero, Rocío Rondón y Mary Carmen Pérez. Desde sus inicios y hasta el día de hoy, el LEP, continúa siendo el sitio de formación de un gran número de estudiantes de pregrado y postgrado. Además, se ha convertido en uno de los laboratorios más productivos del Departamento de Biología, tanto en número de proyectos, publicaciones científicas como en productos biotecnológicos. Aunque, en la actualidad se ha reducido el número de sus profesores, el LEP sigue manteniéndose en el tiempo, y continúa adelante prestando servicio gratuito a la comunidad para el diagnóstico de Chagas, Covid-19, toxoplasmosis y, más recientemente, el virus dengue.

En el año 2002, el Prof. Juan Luis junto a los profesores del departamento de Biología: Michel Durbordieu, María Elena García, Manuel Dagert, María Vielma y Arminda Orozco fundan el Centro de Ingeniería Genética, y tres años más tarde arrancan el Postgrado Interdisciplinario en Biología Celular, a este último proyecto también se incorporaron profesores de distintas facultades, Medicina, Nutrición, Bioanálisis y Farmacia. En sus más de 20 años de funcionamiento el postgrado en Biología Celular ha sido fundamental para la formación de cuarto nivel de un gran número de estudiantes que actualmente son profesores e investigadores de otras universidades y centros de investigación nacionales e internacionales.

En su formación académica Juan Luis se decantó por las áreas que siempre le han apasionado las enfermedades desatendidas, Chagas y leishmaniasis, y la bioquímica, que le permitieron posteriormente consolidar diferentes líneas de investigación en su laboratorio, en las que trabajó en colaboración con muchos investigadores como, el Dr. Rafael Bonfante, la Dra. Claudina Rodríguez, el Dr. Paul Michel (ICP-Bruselas-Bélgica), y por su puesto su equipo de trabajo en el LEP. Entre las líneas de investigación se destacan la caracterización molecular y bioquímica de las enzimas de la ruta de síntesis de ergosterol de *T. cruzi*[1-5], glicolíticas de *T. cruzi* y *Leishmania mexicana*[6-8] como la fosfoglucosa isomerasa (PGI), hexoquinasa (HK), enolasa (ENO), fosfoglicerato quinasa (PGK), y otras como la malato deshidrogenasa (MDH). Toda esta información permitió identificar blancos quimioterapéuticos prometedores para el tratamiento de estas enfermedades desatendidas[9-11]. Además, fue pionero en el estudio de los lípidos y proteínas de la membrana glicosomal de *T. cruzi* y *L. mexicana*[11]. También, hizo grandes aportes en el conocimiento del metabolismo de otros miembros de la familia *Trypanosomatidae* como *Trypanosoma rangeli* y *Trypanosoma evansi*, de este último caracterizó las enzimas auxiliares de metabolismo energético como la piruvato fosfato diquinasa (PPDK) y la fosfoenol piruvato carboxiquinasa (PEPCK)[12,13]. Otra de las líneas de investigación fue el estudio de la incidencia de la enfermedad de Chagas en Venezuela, con la realización de un proyecto interdisciplinario en 5 estados del país, Barinas, Portuguesa, Guárico, Sucre y, en Distrito Capital, las comunidades de Petare, Santa Rosalía y el Calvario[14]. Por otra parte, en colaboración con la Dra. Luisana Avilán estudió la interacción del plasminógeno del hospedador con los parásitos *L. mexicana*[15] y *T. cruzi*[16]. Otro de los grandes logros del Dr. Juan Luis Concepción y de su equipo fue el desarrollo del sistema de diagnóstico para la enfermedad de Chagas, y el de leishmaniasis visceral. Con estos primeros kits generó una plataforma biotecnológica con la que más recién-



De izquierda a derecha: Juan Luis Concepción, Paul Michels y Wilfredo Quiñones. Laboratorio de Enzimología de Parásitos año 2011

temente han desarrollado sistemas de diagnóstico para otras enfermedades de origen parasitario y viral, como el de COVID-19, toxoplasmosis, virus del Dengue, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus de hepatitis C (HCV).

En el año 2010, Juan Luis y su esposa Ana J. Cáceres Nicolielly completan su pequeña familia con el nacimiento de su única hija Daniela Concepción Cáceres, quien desde ese momento se convirtió en otra integrante del LEP, acompañando a sus padres en múltiples y largas jornadas de trabajo en el laboratorio. En el año 2018, Juan Luis es diagnosticado con cáncer, se retira de su tan querido laboratorio para tratar su enfermedad, y para el año 2020 regresa al LEP para continuar con su actividad científica. En sus más de 30 años de trayectoria ha formado un gran número de estudiantes, quienes le reconocen por su gran calidad humana y científica, de este gran legado, como Él mismo lo reconoce, han salido más de 30 estudiantes de pregrado, 18 de Maestría y 9 de doctorado. Esta intensa y fructífera actividad científica se ve reflejada en las más de 100 publicaciones en revistas indexadas, y un buen número de distinciones y premios que reconocen su ardua carrera académica.

Distinciones recibidas

- Premio Estimulo al Investigador, Universidad de Los Andes año 1997 a 2001.
- Premio a la mejor tesis de los Postgrados de la Facultad de Medicina, otorgado por la Facultad de Medicina ULA 2001.
- Premio CONABA otorgado por CNU-FAPUV año 1998.
- Premio Estimulo CONADES, otorgado por CONADES año 1998.
- PPI (Nivel II) 2002.
- Premio CONABA otorgado por CNU-FAPUV año 2003.
- Premio Estimulo al Investigador, Universidad de Los Andes año 2003.
- PPI (Nivel II) 2004.
- PPI (Nivel III) 2007-2010.
- PEI (Nivel B) 2011
- PEI (Nivel C) 2012-2018
- Reconocimiento a Juan Luis Concepción de la Comisión de Educación, Cultura, Ciencia y Tecnología del Consejo Legislativo del Estado Mérida por su valiosa participación en el desarrollo de la gestión legislativa del año 2022 en la sanción de ley de Ciencia y Tecnología del estado Mérida.
- El Gobernador del Estado Mérida, Jehyson Guzmán, Otorga el presente reconocimiento Botón al Mérito a Juan Luis Concepción, al celebrar el 202 aniversario de la Batalla de Carabobo y día del Ejercito Bolivariano Forjador de Libertades, 24 de junio del 2023.



Juan Luis Concepción, su equipo de trabajo y los dispositivos de diagnóstico desarrollados. Laboratorio DIAGEN, año 2024.



Juan Luis Concepción junto a su esposa Ana J. Cáceres y su hija Daniela Concepción. Laboratorio de Enzimología de Parásitos, año 2024.



Juan Luis Concepción después del acto donde recibió el Premio Lorenzo Mendoza Fleury 2024. Caracas, 6 de noviembre de 2024.

Premios

- Premio Sigman Breneer 2004 al mejor trabajo en Bioquímica. Sanz, C.; Concepción, JL.; Oldfield, E.; Urbina, J.A. Bisphosphonates as allosteric inhibitors of Trypanosoma cruzi: Studies on intermediary metabolism. (2004). XXXI Annual Meeting on Basic Research in Chagas´ Disease. November 8-10, 2004. Caxambu, MG, Brazil.
- Premio a la Distinción Destacada Trayectoria Académica año 2007. Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes.
- Premio Regional de Tecnología-Mención: Inventiva Tecnológica 2009 Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología del Estado Merida (FUNDACITE). Kit CruziElisa para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas.
- Condecoración “Orden 16 de septiembre” en su Primera Clase al Ciudadano Juan Luis Concepción por la Gobernación del Estado Mérida. Esta condecoración se otorga a los ciudadanos en reconocimiento por los méritos de personas e instituciones que hayan desarrollado con su esfuerzo, trabajo y aportes importantes a la educación, cultura, salud, ciencia y tecnología en beneficio de la humanidad.
- Premio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) 2016.

  Premio Regional de Tecnología-Mención: Trayectoria Científica y Tecnológica 2019 Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología del Estado Mérida (FUNDACITE). Mejor Trayectoria a la Investigación.
- Premio Lorenzo Mendoza Fleuri 2024: Este premio reconoce la contribución de las ciencias al desarrollo de la sociedad.



Juan Luis Concepción junto a los Profesores Patricia Rosenzweig, Henry Vargas y Raúl Estévez, al culminar el acto donde se le confirió la distinción “Orden Bicentenaria” Universidad de Los Andes, 13 de noviembre de 2024.

Referencias bibliográficas

1. JA Urbina, JL Concepcion, S Rangel, G Visbal, R Lira. Squalene synthase as a chemotherapeutic target in Trypanosoma cruzi and Leishmania mexicana. **Molecular and Biochemical Parasitology, 125(1-2)**, 35-45 (2002).
2. JL Concepcion, B Chataing, M Dubourdieu. Purification and properties of phosphoglucose isomerases of Trypanosoma cruzi. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochem. Molec. Biology, 122(2)**, 211-222 (1999).
3. AJ Cáceres, R Portillo, H Acosta, D Rosales, W Quiñones, L Avilan, L., ... JL Concepción. Molecular and biochemical characterization of hexokinase from Trypanosoma cruzi. **Molecular and Biochemical Parasitology, 126(2)**, 251-262 (2003).
4. H Acosta, M Dubourdieu, W Quiñones, A Cáceres, F Bringaud, JL Concepción. Pyruvate phosphate dikinase and pyrophosphate metabolism in the glycosome of Trypanosoma cruzi epimastigotes. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochem. Molec. Biology, 138(4)**, 347-356 (2004).

5. JL Concepción, CA Adjé, W Quiñones, N Chevalier, M Dubourdieu, PA Michels. The expression and intracellular distribution of phosphoglycerate kinase isoenzymes in Trypanosoma cruzi. **Molecular and Biochemical Parasitology, 118(1)**, 111-121 (2001).
6. AJ Cáceres, W Quiñones, M Gualdrón, A Cordeiro, L Avilán, PA Michels, JL Concepción. Molecular and biochemical characterization of novel glucokinases from Trypanosoma cruzi and Leishmania spp. **Molecular and Biochemical Parasitology, 156(2)**, 235-245 (2007).
7. W Quiñones, P Peña, M Domingo-Sananes, A Cáceres, PA Michels, L Avilan, JL Concepción. Leishmania mexicana: molecular cloning and characterization of enolase. **Experimental Parasitology, 116(3)**, 241-251 (2007).
8. CE Sanz-Rodriguez, JL Concepcion, S Pekerar, E Oldfield, JA Urbina. Bisphosphonates as inhibitors of Trypanosoma cruzi hexokinase: kinetic and metabolic studies. **Journal of Biological Chemistry, 282(17)**, 12377-12387 (2007).
9. R Madigan, S Majoy, K Ritter, JL Concepción, ME Márquez, SC Silva, ... AE Paniz-Mondolfi. Investigation of a combination of amiodarone and itraconazole for treatment of American trypanosomiasis (Chagas disease) in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association, 255(3)**, 317-329 (2019).
10. X Barros-Alvarez, M Gualdron-Lopez, H Acosta, A Cáceres, MA Graminha, PA Michels, ... W Quiñones. Glycosomal targets for anti-trypanosomatid drug discovery. **Current Medicinal Chemistry, 21(15)**, 1679-1706 (2014).
11. W Quiñones, JA Urbina, M Dubourdieu, JL Concepción. The glycosome membrane of Trypanosoma cruzi epimastigotes: protein and lipid composition. **Experimental Parasitology, 106(3-4)**, 135-149 (2004).
12. SA Moreno, JL Concepción, M Nava, J Molinari. Importance of the horse and financial impact of equine trypanosomiasis on cattle raising in Venezuela. **Tropical Animal Health and Production, 45**, 1669-1676 (2013).
13. LA Rivero, JL Concepción, E Quintero-Troconis, W Quiñones, PA Michels, H Acosta. Trypanosoma evansi contains two auxiliary enzymes of glycolytic metabolism: Phosphoenolpyruvate carboxykinase and pyruvate phosphate dikinase. **Experimental Parasitology, 165**, 7-15 (2016).
14. N García-Jordán, M Berrizbeitia, J Rodríguez, JL Concepción, A Cáceres, W Quiñones. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in the rural population of Sucre State, Venezuela. **Cadernos de Saude Publica, 33**, e00050216 (2017).
15. L Figuera, H Acosta, A Gómez-Arreaza, D Dávila-Vera, A Balza-Quintero, W Quiñones, ... L Avilán. Plasminogen binding proteins in secreted membrane vesicles of Leishmania mexicana. **Molecular and Biochemical Parasitology, 187(1)**, 14-20 (2013).
16. L Almeida, G Vanegas, M Calcagno, JL Concepción, L Avilán. Plasminogen interaction with Trypanosoma cruzi. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 99**, 63-67 (2004).

Dra. Ana J. Cáceres Nicolielly*

Laboratorio de Enzimología de Parásitos, Departamento de Biología
Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes
Mérida - Venezuela

(*) acaceres@ula.ve

¿Qué haremos cuando una IA gane *sola* el premio Nobel? Reflexiones sobre el Nobel de Química de 2024

Manuel Jesús López Baroni

Centro de Nanociencia y Tecnologías Sostenibles (CNATS).
Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

(*) mjlopbar1@upo.es



Dr. Manuel J. López Baroni

Recibido: 28/03/2025 **Revisado**: 12/04/2025 **Aceptado**: 14/04/2025

Resumen

El Premio Nobel de Química de 2024 se ha concedido a John Jumper y a Demis Hassabis por crear el programa que permite predecir la estructura tridimensional de las proteínas a partir de la secuencia de los aminoácidos, y a David Baker por el diseño de proteínas *ex novo*. El galardón reconoce el valor de la interdisciplinariedad y el ingenio humano para afrontar problemas hasta ese momento prácticamente irresolubles, así como las potenciales aplicaciones prácticas si se lograra dominar completamente este campo del conocimiento. Examinado desde otra perspectiva, el premio nos interroga sobre la naturaleza, función y coexistencia de la Inteligencia Artificial con la actividad científica, así como sobre el creciente poder de las multinacionales a la hora de concentrar los datos y algoritmos que posibilitan la investigación.

Palabras claves: Premio Nobel; Química; Proteínas; Bioética; Inteligencia Artificial

Abstract

What will we do when an AI wins the Nobel Prize alone? Reflections on the 2024 Nobel Prize in Chemistry. The 2024 Nobel Prize in Chemistry has been awarded to John Jumper and Demis Hassabis for creating the program that allows the three-dimensional structure of proteins to be predicted from the sequence of amino acids, and to David Baker for the design of proteins ex novo. The award recognizes the value of interdisciplinarity and human ingenuity in tackling problems that were practically insoluble until now, as well as the potential practical applications if this field of knowledge were to be fully mastered. Examined from another perspective, the prize makes us question the nature, function, and coexistence of Artificial Intelligence with scientific activity, as well as the growing power of multinationals when it comes to concentrating the data and algorithms that make research possible.

Keywords: Nobel Prize; Chemistry; Proteins; Bioethics; Artificial Intelligence

Introducción

Quizá no sea exagerado sostener que el Premio Nobel de Química del año 2024 supone un punto de inflexión, no ya en la concesión de este tipo de galardones, sino en la forma en que entendemos la actividad científica.

En efecto, un reconocimiento tan prestigioso sirve normalmente para reexaminar cuál es el estado del conocimiento en una determinada disciplina. En el caso presente, y sin minusvalorar por ello los logros conseguidos, los interrogantes se han centrado también en la metodología o medios empleados para hacer avanzar la ciencia, en concreto, en el papel jugado por la Inteligencia Artificial. La cuestión merece al menos una reflexión *ad futurum*.

John Jumper y Demis Hassabis han obtenido el preciado galardón por crear el programa que permite predecir la estructura tridimensional de las proteínas a partir de la secuencia de los aminoácidos, esto es, AlphaFold, propiedad de DeepMind, y a David Baker por la creación de proteínas *ex novo*. Ambas actividades, como examinaremos, constituyen las dos caras de una misma temática, por lo que no solo son complementarias, sino que se retroalimentan. Sus aportaciones nos dejan en los umbrales de una nueva forma de comprender la estructura y función de las moléculas que explican la vida tal y como la conocemos, de ahí su relevancia, no ya en las biociencias sino para el abordaje de cualquier problema que podamos imaginar que se pueda resolver previo diseño de las enzimas adecuadas.

El premio de este año también nos obliga a repensar el papel que juega no solo la IA sino también su propietaria, Google, en este caso. En efecto, asistimos a una creciente intervención en la economía y la política por parte de las multinacionales de la tecnología, concentradas en EE. UU. El galardón nos muestra cómo este poder inevitablemente afectará también a la ciencia, a los investigadores y a la forma en que avanza el conocimiento.

Por otra parte, una característica relevante del premio del año pasado es que no se le concedió a ninguna mujer, en un contexto histórico donde los galardones concedidos a las mujeres han sido prácticamente anecdóticos. Esta cuestión nos sirve también para reexaminar cómo se valoran los logros científicos, cómo se crean y lideran los equipos de investigación y, en general, cómo progresa la ciencia.

A las cuestiones sociopolíticas podemos añadir las estrictamente científicas en combinación con las existenciales. En efecto, el descubrimiento de la estructura última de la materia nos confiere un poder con graves riesgos asociados, dado que las proteínas tanto pueden servir para mejorar nuestra calidad de vida como para exterminar poblaciones. La interacción entre las disciplinas "bio" y la Inteligencia Artificial nos acerca a un mundo donde parece posible el rediseño de la materia viva, incluidos nosotros, empleando con la finura del escalpelo la capacidad predictiva de los algoritmos. Un mundo de posibilidades biomédicas se abre ante nosotros, pero también de posibles escenarios distópicos sin precedentes.

Por ello, cabe inferir que solo estamos en los primeros estadios de un imparable proceso de dominación de la Naturaleza, dada la posibilidad de fabricar enzimas capaces, por ejemplo, de revertir el daño medioambiental causado al planeta por nuestra desmesura. Sin embargo, no hemos de minusvalorar los peligros, dado que el conocimiento de la estructura última de las proteínas podría ser empleado para generar una hecatombe a escala planetaria. Los tres galardonados nos arrojan al abismo de un poder sin precedentes en la historia humana: podemos someter la Naturaleza, domesticarla, subordinarla, reducirla, etc., con las capacidades mentales de un homínido recién salido de la sabana africana y las estructuras políticas internacionales heredadas del convulso siglo XX. Hemos concedido, por tanto, un premio al vértigo que supone reflexionar sobre qué estamos realmente descubriendo.

Por último, el galardón se ha otorgado a la curiosidad humana, elemento constituyente de lo que somos, basamento a su vez de la actividad científica. Quizá la línea abierta por los tres galardonados nos permita averiguar algún día cómo se produce la transición entre la materia inerte y la vida, esto es, entre la química y la biología, mediada por la física y las matemáticas, y no solo explicarla sino también replicarla (algo que por ahora no hemos logrado…); cómo funciona realmente la consciencia humana, no solo para resolver las paralizantes dolencias que la aquejan, sino para comprenderla, en el sentido humano de la expresión; cómo afrontar la turbadora pregunta de Fermi (¿dónde están todos?), esto es, dado que los aminoácidos que nos vertebran son tan comunes en el Universo, ¿acaso la selección natural de las proteínas que nos conforman es realmente singular, difícilmente replicable en otros contextos cosmológicos, o se nos escapan más parámetros que explicarían el doliente silencio que nos rodea? Solo por ahondar indirectamente en estas cuestiones, aun sin resolverlas, ya merecen el premio.

Analizaremos en los siguientes apartados algunas de estas reflexiones que hasta ahora solo hemos dejado apuntadas.

¿Quiénes *han ganado* el premio Nobel?

Al margen de las especialidades implicadas y de otras consideraciones, el Premio Nobel de Química de 2024 es un reconocimiento a la creatividad, al ingenio, a la imaginación y a la curiosidad intelectual, esto es, a características que nos definen como seres humanos, algo reseñable en un contexto cada vez más dominado por los algoritmos. Los galardonados han afrontado un reto monumental, ciertamente casi irresoluble, con los métodos de una disciplina en principio muy alejada de su formación inicial, como es la informática. Seguramente, y con independencia de la inevitable colaboración de la IA a partir de ahora, delinee el sendero por el que discurrirán no pocos descubrimientos en el futuro.

¿Qué más podríamos aportar nosotros acerca de la unidad objeto de investigación por parte de los premiados, esto es, de las proteínas? A diferencia del genoma, que incluso cuenta con tres Declaraciones de la UNESCO para protegerlo, las proteínas no cuentan con ninguna garantía jurídica, hasta el punto de que ni siquiera aparecen en la Convención sobre las Armas Biológicas[1], subestimando temerariamente su importancia para el mal, que es otra forma de minusvalorar su relevancia para el bien. Ni siquiera le ayuda la estética, dado que mientras todo el mundo es capaz de reconocer la magnificente simetría de la doble hélice, las proteínas se nos presentan como una maraña desestructurada y aparentemente sin sentido, la hija arbitraria de la Naturaleza que ora adopta la forma de un ovillo desmadejado, ora la de un juego de papiroflexia infantilmente construido. Como describía gráficamente un investigador, hasta hace poco las proteínas solo eran "manchas que hacen cosas y se pegan a otras manchas"[2].

Por ello, y aunque sea de forma indirecta, el premio reivindica la relevancia de estas singulares estructuras, las proteínas. Estas entidades no están vivas, pero sin ellas no podemos explicar a los seres vivos; no son propiamente autónomas, pero no por ello carecen de un complejo dinamismo, según Steinegger[3]; y no se relacionan con el mundo, pero sus interacciones con el entorno no son de menor complejidad que las que caracterizan a los seres vivos[4]. Necesitamos comprender su lenguaje, esto es, no solo el del genoma que las codifica, sino el que explica la estructura profunda tanto de su estructura tridimensional como de la forma en que interactúan con otras proteínas y moléculas (véase la bibliografía sobre las limitaciones actuales para la predicción de los efectos de las mutaciones[5], y sobre el entrenamiento de los algoritmos con proteínas "naturales"[6]), con objeto de alcanzar el denominado "momento AlphaFold" que permita el diseño de proteínas a la carta[7]. Sin ese conocimiento no podremos enfrentarnos realmente a cuestiones cosmológicas como el origen de la vida o a enfermedades tan devastadoras como el cáncer o el Alzhéimer. Al fin y al cabo, nosotros solo somos un subconjunto del total del universo posible de las proteínas. Pues bien, los premiados nos han acercado un poco más a este conocimiento.

¿Qué podemos aprender de sus respectivas trayectorias personales? David Baker comenzó su actividad tratando de predecir la estructura tridimensional de las proteínas, justamente el motivo de la concesión del galardón a los otros dos galardo-

nados. Sin embargo, en algún momento de su carrera decidió enfrentarse a la otra cara del mismo problema, esto es, a la creación *ex novo* de las proteínas[8], lográndose por primera vez en 2003[9]. Esta línea de investigación facilita además identificar otras proteínas, antes desconocidas, con "patrones de plegamiento similares"[10]. Una peculiaridad conceptual es que mientras las "alucinaciones" son empleadas de forma peyorativa para referirse a la IA cuando esta inventa algo, esto es, proporciona información errónea, esa misma expresión se emplea en este contexto para atribuir a la IA la generación de una proteína completamente nueva (por ejemplo, en Callaway 2023[6]), con total independencia de que después deba comprobarse su viabilidad.

Esta imbricación entre predicción y creación *ex novo* explica que la concesión del galardón premie ambas actividades, dada su complementariedad. Como dice gráficamente Baker: "De la secuencia a la estructura y de la estructura a la secuencia"[11]. De hecho, cuando ha sido entrevistado, Baker no ha considerado que compitiera contra sus homólogos de Google (su programa era RoseTTAFold, en cierto modo el rival de AlphaFold), sino que por el contrario sus habilidades se retroalimentaron con los avances de DeepMind. Su altura de miras a la hora de comprender cómo ha de avanzar la ciencia solo ha sido superada por su generosidad al comentar que esperaba haber compartido su premio con otros dos científicos que han colaborado con él en ese mismo campo del conocimiento, la creación de proteínas. Que se enterara de la concesión del galardón por los gritos de su mujer añade un cariz humano a su valiosísima aportación.

John Jumper, que dependiendo de a quién se lea puede ser considerado físico o químico teórico[9,12], y Demis Hassabis, informático[9], han recibido el premio Nobel por su programa AlphaFold[13]. De la celeridad con que avanza la tecnociencia da cuenta el hecho de que mientras se le concedía el galardón por la segunda versión de dicho programa, de forma simultánea aparecía la tercera versión, AlphaFold3, que suple las limitaciones de la anterior al permitir predecir la interacción de las proteínas con otras moléculas[14].

Resulta interesante examinar de forma retrospectiva la secuencia de los hechos. En 1997 Kasparov perdió al ajedrez frente a una "máquina", de forma que la autoestima humana se volcó en el "Go", un juego chino donde no basta con la fuerza bruta de la computación, sino que además hace falta ingenio, creatividad, etc., esto es, habilidades en principio monopolizadas por nuestra especie. Pues bien, Demis Hassabis fue el creador del programa informático que derrotó al campeón mundial chino en 2016. Lejos de centrarse en el mundo de los videojuegos o limitarse a ganar dinero, reformuló dicho programa, DeepMind, hacia la predicción de la estructura tridimensional de las proteínas. Se suele recordar cómo la IA de Google ha empleado las estructuras tridimensionales ya acumuladas durante décadas por los cristalógrafos para entrenarse. Sin embargo, se obvia que antes fue entrenada en juegos de mesa contra los propios seres humanos. Ganarnos al ajedrez y al "Go" ha sido, al parecer, el prerrequisito para poder afrontar la fabulosa tarea de predecir la estructura tridimensional de las proteínas a partir de la secuencia de los aminoácidos. Ese es el mérito (aun cuando la victoria contra Kasparov se debió a la IBM, cabe intuir que DeepMind lo habría logrado sin tantos titubeos), de Hassabis.

En resumidas cuentas, los tres galardonados nos muestran la relevancia de la interdisciplinariedad en la investigación contemporánea, la ausencia de complejos para valerse de instrumentos como la Inteligencia Artificial, la constancia y, por último, la correlación existente entre la ciencia teórica y el bienestar humano. El premio Nobel de Química condensa todas esas facetas y por ello debe ser celebrado.

¿Quiénes *no han ganado* el Premio Nobel?

La relevancia de un premio viene condicionada no solo por las características de los galardonados, sino también por las de quienes han participado, pero no han obtenido un reconocimiento explícito, aunque sea por circunstancias muy diferentes entre sí.

En primer lugar, no ha ganado Google. Es cierto que las reglas de concesión impiden que una persona jurídica obtenga el galardón. Ahora bien, si fuese posible, probablemente el Premio Nobel se le habría concedido este año a la multinacional norteamericana. Quizá lo habría compartido con seres humanos, pero no necesariamente.

En efecto, la relevancia de Google en la concesión del Nobel de Química de 2024 nos revela el creciente poder que ostentan las multinacionales (Appel, Microsoft, etc.) en la investigación científica. Como era de prever, hastiados de ganar dinero, los CEOs de las grandes empresas han comenzado a intervenir en la política, fascinados por la idea de remodelar el mundo conforme a los fantasmas que habitan sus mentes. En este contexto hemos de reflexionar sobre qué supone el monopolio del "secreto de la vida" por parte de uno de los gigantes tecnológicos.

Durante años los investigadores han depositado generosa y solidariamente sus hallazgos proteínicos, es decir, las estructuras de las proteínas que afanosa y meticulosamente iban descubriendo, en una base de datos que recién ha cumplido el medio siglo de vida[15,16], hasta alcanzar las 170.000. Pues bien, en un movimiento parecido al que ahora ha efectuado ChatGPT con el contenido disponible en Internet, AlphaFold fue entrenada con estas bases de datos de naturaleza publica, esto es, a disposición de todo el mundo, investigador o empresario, con objeto de refinar su capacidad predictiva. Una vez creado el algoritmo, este ha sido enarbolado por la susodicha multinacional como de naturaleza estrictamente "privada", en concreto, como objeto de propiedad intelectual. A partir de ahí, Google puede imponer las reglas que estime pertinentes. Si quiere abrir los nuevos hallazgos a los investigadores, restringir su uso cualitativamente (sin uso comercial) o cuantitativamente (número de consultas diarias o tipos de moléculas a

consultar[17]), está ejerciendo un derecho protegido internacionalmente. Con la tercera versión de AlphaFold está sucediendo justo eso[18], en consonancia con el secretismo de las grandes empresas sobre el conocimiento que acumulan de la interacción entre las proteínas, según Wang[3].

El artículo 1 de la Declaración de la UNESCO sobre el Genoma y los Derechos Humanos declara a los genes patrimonio de la humanidad. Cabe reprochar que no tuvieran suficiente imaginación para prever lo que no se nos venía encima, dado que el monopolio que puede ejercer una multinacional privada, no sobre el código, sino sobre las proteínas mismas, carece de precedentes. Podemos imaginar los múltiples usos a que puede destinarse esta información, desde la biomédica hasta la militar, pasando por la agricultura, la captura del CO2 de la atmósfera, etc. Pues bien, la información necesaria para remodelar nuestro planeta hasta sus cimientos es monopolizada en estos momentos por una multinacional que, si quiere, comparte la información, y si no, nada ni nadie la puede obligar. El chantaje a que puede someter a los gobiernos, a las sociedades, a los individuos, etc., es inimaginable, dado que nuestra vida, en un sentido no necesariamente poético, puede depender de sus algoritmos. Si la ciencia depende de la IA, y esta de las grandes bases de datos[19], que a su vez solo están disponible en los innumerables servidores de las tecnológicas (Google entrenó además DeepMind con procesadores de su propiedad que no están a la venta[2]), el resultado previsible solo puede ser un cuello de botella, situación ya denunciada por algunos científicos según Berger[20]. Por eso no puede ser más decepcionante (y confirmatoria) la respuesta de uno de los dos galardonados cuando a un entrevistador se le ocurrió preguntar si la participación de Google podía constituir un problema: "No creo (…) (hacen falta) muchos recursos"[21].

El reverso de Internet es que, en vez de democratizar la información, puede forzar a los científicos a la práctica de variadas formas de vasallaje con las multinacionales, propietarias, en última instancia, de la materia prima con que se podrá investigar en el futuro, esto es, los datos. El mejor ejemplo de esa ambivalencia es AlphaFold, dado que, de un lado, permite por ejemplo a los usuarios africanos formarse y emplear su programa para hallar soluciones a problemas regionales endémicos, prescindiendo de "costosas instalaciones"[22,23], pero, de otro, puede restringir su uso a escala planetaria sin rendir cuentas de ningún tipo.

La paradoja, por tanto, de que no haya ganado formalmente Google reside en que la concesión del premio a tres humanos impide visibilizar en toda su magnitud el enorme poder epistemológico que están acumulando cuatro o cinco multinacionales norteamericanas. A nadie extrañaría que alguna adquiera la Academia sueca un año de estos (es una Fundación) y cambie las reglas de juego, como por ejemplo está sucediendo en el mundo del periodismo.

En segundo lugar, no ha ganado ninguna mujer. En química, a lo largo de más de un siglo de historia, solo se ha concedido el galardón a ocho mujeres. En el resto de las disciplinas los registros son similares[24]. Cabe alguna reflexión al respecto.

¿De verdad que no hay ninguna científica merecedora del premio? Sin exigir cuotas, ni discriminación positiva, ni nada por el estilo, ¿tanta distancia hay entre los hombres y las mujeres para que los datos sean los que son? Es obvio que no. Ya en su época Platón, aunque entremezclado con algún que otro exabrupto, reflexionó sobre la igualdad innata entre hombres y mujeres para, entre otras cuestiones, la educación. Parece razonable pensar que el problema reside en factores no científicos.

Algunos comentaristas sostienen que la concesión del premio a tan sólo tres personas limita en demasía el reconocimiento, dado que los investigadores trabajan actualmente formando grandes equipos[25,26]. Es verdad que, si se concede a todo un grupo (Ball cita un premio concedido a más de mil investigadores), alguna mujer caerá en la lotería, siquiera sea por azar, pero esa no es la solución para un problema tan complejo. Sin duda, necesitamos individualizar los premios, dado que permite poner una cara humana a un logro de relevancia mundial, por lo que la cuestión parece residir en cómo distinguir a las mujeres en equipos liderados por hombres, en publicaciones donde pueden estar difuminadas entre un grupo numeroso de científicos, en carreras académicas donde se premia la cantidad y no se tiene en cuenta los parones que puede suponer la maternidad o el cuidado de los mayores, etc. Las niñas en edad escolar necesitan referentes femeninos en la primera línea científica si queremos revertir la ominosa presencia de mujeres en las carreras STEM. No se trata solo de remodelar las reglas de concesión del Nobel, sino de reflexionar sobre las aportaciones de las mujeres en las investigaciones de vanguardia, en contextos tradicionalmente masculinizados y con reglas propias de los altos ejecutivos de las grandes empresas, no de la actividad científica.

En tercer lugar, no ha ganado el principio de precaución. En efecto, tradicionalmente, las cortapisas al desarrollo científico han provenido de las religiones (Epicuro, Hipatia, Copérnico, Galileo y tantos otros), de ahí que se considere un logro deslindar nítidamente el mundo de las creencias, legítimas, de la actividad investigadora.

La paradoja de este presupuesto de partida es que, en las sociedades europeas, altamente secularizadas, al menos externamente, estamos asistiendo a un movimiento inverso de restricción de la libre investigación científica, a pesar de que dicho derecho está consagrado en la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea y en nuestras constituciones. La pregunta que podemos formularnos es si esta forma de intervencionismo está justificada.

En efecto, en Europa nos regimos, aun en un contexto de economía de mercado, por el principio de precaución, de forma que sometemos a las tecnologías de vanguardia a numerosos controles y restricciones. El preámbulo del pionero Reglamen-

to de la UE sobre Inteligencia Artificial (2024/1689) no puede ser más gráfico, dado que recoge expresamente dicha limitación a la actividad científica en aras de un bien mayor como es la seguridad colectiva. Obviamente, pagamos un precio por estas restricciones, dado que nuestras empresas se marchan a lugares con más libertad investigadora, producimos menos patentes y, en definitiva, competimos en clara desventaja con China y Estados Unidos. A cambio, disfrutamos de una mayor seguridad con nuestros datos en lo referente a la IA, con organismos modificados genéticamente, con la nanociencia, etc. No sabemos si simplemente estamos aplazando los peligros (la supremacía de las otras superpotencias puede suponer otra forma de riesgo en forma de colonialismo tecnológico tarde o temprano) o, por el contrario, es la decisión acertada en un contexto internacional cada vez más complejo. Valga esta digresión para reflexionar sobre qué supone desde el punto de vista de la precaución el desvelamiento de la estructura tridimensional de las proteínas.

En efecto, la creación de proteínas *ex novo* o la modificación de las ya existentes nos expone a unos riesgos inaceptables, dado que la IA, sin necesidad de especular sobre su inteligencia o aun con su consciencia, podría informar a usuarios inadecuados sobre cómo producir una verdadera hecatombe medioambiental o existencial[27]. Este tipo de reflexiones no pertenecen ya a la ciencia ficción. Es obvio que se pueden diseñar proteínas con fines terroristas[28]. La temática ha irrumpido de forma tan repentina que ni siquiera la legislación internacional prevé cómo afrontar el proteoma desde el punto de vista dual (civil o militar). Ahondemos en esta cuestión.

Por motivos evolutivos que nos resultan fascinantemente desconocidos, las proteínas, constituyentes de la vida, son levógiras. ¿Se pueden diseñar organismos vivos dextrógiros?; ¿cómo interactuarían estos con la biología terrestre, incluidos nosotros? Hace algunos años, George Church publicó un interesante libro donde se fantaseaba con la posibilidad de crear formas de vida "espejo", esto es, una biología dextrógira que coexistiese con nosotros, al parecer, en plena y ecuménica armonía[29].

Pues bien, en diciembre de 2024, poco después de que se hiciese público el premio de Química, dicho genetista firmó junto a un grupo de reconocidos especialistas ("no son gente dada a las alarmas ni al pesimismo biotecnológico"[30], un desasosegante artículo donde alertaba a la humanidad de los riesgos inherentes a la creación de bacterias dextrógiras[31]. En su caso, ni siquiera se molestaron en pedir una moratoria científica al estilo de Asilomar: simplemente solicitaron expresamente que se prohibieran este tipo de investigaciones y se vigilaran periódicamente los hipotéticos avances.

La publicación, con sus extensísimos anexos, es de las que quitan el sueño. Los riesgos medioambientales sobrepasan lo imaginable y no resulta exagerado sostener que estamos ante una cuestión de riesgo existencial que puede afectar a la vida en el planeta. Sin embargo, nadie se ha dado por aludido, en especial, los juristas o la clase política.

Podemos examinarlo desde otra perspectiva: casi dos meses después de que se concediese el Premio Nobel de Química por, entre otras cuestiones, la creación *ex novo* de proteínas, un grupo de investigadores de primera línea alertó al mundo del riesgo que corríamos si se creaban bacterias con proteínas dextrógiras. Dos años antes también se habían publicado artículos avisando de los riesgos inherentes a crear proteínas con objetivos terroristas, en un contexto, debemos insistir, de total anomia internacional. Precisamente los dos galardonados en física ese mismo año, vinculado también a la IA, también mostraron su preocupación de los riesgos de la Inteligencia Artificial en combinación con las disciplinas "bio". Por último, se puede conectar esta temática con los riesgos asociados a la denominada "ganancia de función"[32].

En resumidas cuentas, el hecho de que ni Google ni ninguna mujer haya obtenido el galardón de química de 2024, aunque sea por motivos bien diferentes, debe ser objeto de reflexión si queremos contextualizar adecuadamente el galardón. Por último, la inevitable y constitutiva curiosidad humana no puede ser refrenada ni tampoco sojuzgada por la tentación tecnofóbica, también presente en nuestras sociedades altamente industrializadas. Pero ello no debe hacernos olvidar la enorme responsabilidad que están contrayendo los científicos con las generaciones venideras, dado que sus descubrimientos nos dotan como especie de un poder inconmensurable y sin precedentes. Resulta necesaria una llamada a la prudencia, al principio de responsabilidad de Jonas y a su versión jurídica, el principio de precaución, hoy día puesto en cuestión en Europa por los tecnócratas de las multinacionales.

¿Quién *puede ganar* algún día el premio Nobel?

¿Podría ser una IA? Para poder acercarnos siquiera a una respuesta tendríamos que comenzar por analizar qué aporta realmente una IA a la investigación científica. Ahora bien, esta cuestión se podría reformular a su vez de innumerables formas: ¿cuál es la naturaleza propiamente dicha de una IA?; lo que hace, sea lo que sea, ¿es realmente inteligencia o simplemente una forma sofisticada de computación, caricaturizada a veces, como sucede con la habitación china de Searle?; ¿cuál es su límite superior, esto es, hasta dónde podrá llegar?; ¿se trata de un crecimiento exponencial en sus capacidades o nos toparemos en breve con límites insolubles?; ¿podrá descubrir leyes de la Naturaleza inalcanzables para un cerebro de tan solo kilo y medio de peso como el nuestro, o solo es un medio, de gran ayuda, pero un simple instrumento para que los científicos no pierdan el tiempo en tareas pueriles, automáticas o repetitivas y se puedan centrar en la verdadera actividad científica?; si la combinamos con la computación cuántica, todavía incipiente, ¿qué sucederá?; si los juristas, traductores, periodistas, médicos, etc., se interrogan sobre si una IA podrá sustituirlos algún día (en realidad, ya está ocurriendo), ¿sue-

ñan también los químicos con ovejas eléctricas que les quitan el trabajo?

Hay una frase de uno de los galardonados, Jumper, probablemente formulada con otra intención, que resume el alcance de estos interrogantes: le dimos al botón y la dejamos sola…[33], ¿estamos ante una ocurrente metáfora o se trata solo del inicio de una nueva forma de hacer ciencia? Los directores de Nature parecen optar por esta segunda posibilidad: "*AI pioneers win 2024 Nobel prizes*"[10].

En este contexto, resulta razonable preguntarse por qué han galardonado a estos tres científicos con el Premio Nobel de Química. ¿Es porque no le pueden conceder el Nobel de informática, dado que no existe? Si las proteínas son los constituyentes básicos de la vida, y sin ánimo alguno de ofender a los lectores, ¿por qué no le han dado mejor el de Biología (v. g., fisiología o medicina)? De hecho, otro editorial de Nature parece reclamar el Nobel de Química para la Biología estructural: "*30 years of structural and molecular biology and counting*"[34].

Al parecer a algunos físicos les ha irritado sobremanera que hayan concedido el Premio Nobel de Física a quienes han trabajado también con una IA[32], algo así como si hubiesen hecho trampa, hasta el punto de que uno de los galardonados se ha visto obligado a justificar sus aportaciones: lo relevante no es el problema en sí mismo, sino "cómo se aborda la solución" según Hopfield[17], o mejor aún, la "actitud" con que se aborda, según el mismo autor[35]. Pues bien, ¿existe un sentimiento similar entre los químicos? ¿Hasta qué punto toca la autoestima de los científicos que los descubrimientos (desvelamientos, predicciones, etc.,) sean provocados / generados / inducidos por una IA, aun cuando seamos nosotros quienes en última instancia enchufemos el ordenador a la red eléctrica? ¿Es porque intuyen que algo profundo, sustancial y quizás irreversible está afectando a la forma en que progresaremos en tiempos venideros en ciencias? Después de todo, Hinton, el otro galardonado en física, cree que la IA va a ser más inteligente que nosotros antes de lo esperado[36].

Los dos investigadores de Google han sido premiados por crear los algoritmos que permiten predecir la estructura tridimensional de las proteínas. Ahora bien, la predicción propiamente dicha la hace una IA, no ellos. Los seres humanos podremos comprobar, verificar o confirmar que la predicción es compatible con la Naturaleza, pero en realidad la predicción no ha sido efectuada por un ser humano, sino por algoritmos creados por los seres humanos. Si esos mismos algoritmos sirviesen para predecir la inflación, aunque sea por pura casualidad, ¿le darían por ello también el de economía? Es cierto que debemos comprobar después si la predicción algorítmica es viable, de ahí que al menos desde el punto de vista laboral no haya despertado tantas suspicacias en la biología estructural, pero en cierta forma, y sin desmerecerla, se trata de una labor a posteriori, quién sabe si innecesaria dentro de algunos años, cuando la IA refine sus resultados finales.

Pues bien, estas reflexiones nos llevan a plantearnos cuál es el nivel de autonomía real de una IA. Esto es, si su autonomía es nula (los algoritmos creados contienen todos los axiomas necesarios para realizar la predicción), entonces se puede sostener legítimamente que el elemento humano es omnipresente. Sin embargo, no es así. Algunas de las preguntas formuladas a los ganadores son inquietantes: entrevistador: ¿importa que conozcamos las reglas? Baker: "no importa cómo se logra llegar a ellas…" (nota: se refiere a la estructura de las proteínas). Pero sí importa. El problema de la Caja Negra, es decir, no qué logran sino cómo lo logran, en este caso, la predicción de la estructura de las proteínas, parece insoluble al decir de los especialistas. De hecho, cuando AlphaFold ganó al campeón mundial de "Go", la reflexión del Grupo Europeo de Ética de las Ciencias (Consejo de Europa) giró en torno a la preocupación que despertaba el hecho de no poder comprender cómo la IA había logrado la victoria[37].

Esto nos reconduce al problema de la naturaleza de la IA, esto es, si estamos ante meros algoritmos estadísticos que correlacionan datos, con total indiferencia de que sean aminoácidos, versos o nanas (Jumper concede que la IA es capaz de captar patrones y estructuras en los datos, pero solo nosotros podemos formular las hipótesis, conjeturas o preguntas "correctas"[21]), o si nos hallamos ante una forma de inteligencia artificial que cobra cada vez más autonomía y por ende nos obliga legítimamente a plantearnos a quién atribuir en última instancia los méritos (la IA generativa dista de ser propiamente inteligente, pero a nadie se le escapa que este modelo solo parece ser una transición hacia otro mejorado, quizá imbricado con los ordenadores cuánticos, que arrojará innumerables preguntas sobre qué tipo de ente tenemos frente a nosotros).

Los juristas debaten en estos momentos si se puede imputar una invención o una creación artística o literaria a una IA. El problema coexiste con tabúes de naturaleza religiosa (la "invención" solo puede ser atribuible a un ser humano porque presupone algo así como una cierta "espiritualidad", solo posible, salvo sorpresa mayúscula, en nosotros), pero el problema de fondo reside en concretar cuál es la relación entre el creador del algoritmo inicial, que es un humano, y el producto final, que puede ser inimaginable por un humano. Dado que el problema de la Caja Negra incide en la *explicabilidad* (no podemos saber cómo una IA ha producido el resultado final), y cuando se inscribe una patente a nombre de una persona esta debe estar en condiciones de explicar cómo ha logrado el invento, ¿a quién atribuir un invento inexplicable, en el sentido de no poder saber cómo se ha logrado el resultado final? Las oficinas de patentes y los juristas tienen verdaderos quebradores de cabeza para alcanzar un consenso ante una cuestión que nos obliga a adoptar una de estas tres soluciones: a) atribuir el invento al humano que creó los algoritmos iniciales, aunque no sea capaz de explicar cómo su IA ha logrado dicho invento; b) atribuir el invento a una IA, aunque no sea humana y en realidad nadie sepa qué significa; c) no atribuir el invento a nadie, en cuyo caso el invento carece de propietario intelec-

tual, por mucho beneficio que pueda generar (las leyes de la propiedad industrial decaerían por falta de propietarios de las patentes). En esas están.

Traslademos este problema a los galardonados, y por ende, a la comunidad científica presente o futura: a) atribuimos el premio a quienes crearon los algoritmos, aun cuando no puedan explicar cómo funciona realmente su IA (solo saben verificar o comprobar a posteriori si la predicción efectuada por la IA es compatible con la Naturaleza); b) atribuimos el premio a la IA que realiza las predicciones sin intervención (salvo inicialmente) humana (en este caso, cabe augurar un mal futuro a los premios Nobel); c) dejamos huérfanos los premios porque, aun cuando las predicciones realmente se producen y son beneficiosas, propiamente no podemos atribuírsela a nadie (mismo augurio que en el "b").

El Comité del Premio Nobel ha optado por la misma solución que (por ahora) están adoptando los tribunales de las oficinas de patentes: el descubrimiento (o invento) se atribuye a un humano, y no a una IA, aun cuando el humano no tenga ni idea de cómo la IA logra el descubrimiento (o la invención).

Australia ha roto este paradigma jurídico concediendo una patente a una IA (caso Dabus[38]). El equivalente en ciencias sería que el premio Nobel del año que viene recayera, no en químicos humanos, sino en una IA. No sabemos cuán lejos (o cerca) estamos de algo así, pero no hay que desdeñar la capacidad imaginativa de los juristas para afrontar problemas.

Hagamos un simple experimento mental, aunque sea altamente imaginativo: si un jurista auxiliado por la IA generativa logra desentrañar qué sucede dentro de un agujero negro (v. gr., formula las preguntas que a nadie se le ocurrió antes), ¿qué sería más surrealista, concederle el premio de física (por lo que ha descubierto), el de derecho (que por cierto no existe), por la forma en que "interrogó", fruto de su experiencia en los tribunales, a la IA, o concedérselo a la IA generativa porque en realidad el jurista no es capaz de comprender la respuesta de esta? De acuerdo en que los tres galardonados con el Nobel son reconocidos especialistas, pero en qué momento lo relevante no será saber qué se está haciendo sino crear los algoritmos adecuados para resolver problemas aun cuando se carezca de formación genuina para comprender la solución. A ese respecto, ya hay legos en la materia participando en concursos sobre IA y proteínas con ordenadores de juguete[17]. Si en 2030 tres juristas, por ejemplo, ganan el premio Nobel en alguna diciplina científica, es que algo falla en la comprensión del papel que juega la IA en la ciencia. Menos mal que es un simple experimento mental.

En resumidas cuentas, el Premio Nobel de Química de este año, más allá de la lógica y merecida satisfacción de los galardonados y de la interdisciplinariedad inherente al galardón, nos arrostra un sinfín de preguntas para las que carecemos de respuesta en estos momentos. Cuando se apaguen los fuegos artificiales, tendremos que abordarlas.

Conclusiones

¿Hacia dónde vamos? El premio Nobel de Química del año 2024 nos lega infinitud de promesas, pero también de incertidumbres.

En el lado del *haber*, en primer lugar, el galardón nos acerca al sueño de poder modelar la materia en función de nuestras necesidades. En efecto, si lográramos diseñar proteínas a la carta nuestro mundo cambiaría, no solo en biomedicina o biotecnología, sino también en cuestiones en principio alejadas de la salud como la creación de biomateriales para la optimización de la energía o la reutilización de los desechos industriales.

En segundo lugar, el premio nos muestra la creciente interacción entre disciplinas, dado que las fronteras entre estas se nos presentan cada vez más difusas (físicos que se dedican a la química, informáticos que se centran en la biología, etc.). Problemas cosmológicos como el origen de la vida, la consciencia humana o nuestro futuro han dejado de ser objeto de una única materia para necesitar ser afrontados desde la multidisciplinariedad. Por otra parte, la relevancia de las proteínas, si no en detrimento, sí en paridad con la imagen pública del genoma, ha coincidido también con la elevación del estatuto del ARN, pariente pobre del ADN, incluso en las cuestiones cosmológicas citadas (véase El catalizador, del bioquímico Thomas Cech)[39], lo que indirectamente pone de manifiesto la complejidad de la interacción de las moléculas vinculadas a la vida. La tercera versión de AlphaFold, dirigida por dos de los galardonados, trata también de afrontar esas cuestiones.

En tercer lugar, el Nobel concedido nos muestra la ya inevitable participación, o intromisión, según se mire, de la IA en las investigaciones científicas. La imagen del científico aislado de sus congéneres imaginando hipótesis dio lugar gradualmente a la del grupo multitudinario cuyos artículos son a veces más breves que el listado de participantes. Parece que nos dirigimos hacia una tercera modalidad de investigación donde los científicos formulan las preguntas "adecuadas" para que la IA trate de resolverlas, adjudicando los méritos, quién sabe por cuánto tiempo, únicamente a los humanos.

En el *debe* hemos de resaltar el creciente monopolio de los gigantes norteamericanos de la tecnología, ya no solo en cuestiones económicas o incluso políticas, sino también en la propia actividad científica. Si los algoritmos necesitan recolecciones a gran escala de datos y esto solo es posible para quien cuenta con servidores sin limitaciones, el resultado puede ser una dependencia involuntaria e indeseada de la comunidad científica. En cierta medida, se está cambiando la forma de hacer ciencia, reconvirtiendo a los investigadores en clientes y a la sociedad en meros consumidores de productos informáticos. La ausencia de normas jurídicas internacionales para minimizar el impacto de las multinacionales no hace sino agudizar este problema.

Por último, las aportaciones de los tres galardonados se han producido en un contexto donde estamos difuminando las fronteras entre las especies, entre los seres humanos y los animales, y entre estos y las cosas. La combinación entre la edición genómica, el diseño de proteínas y la capacidad predictiva de la IA nos acerca a un mundo con grandes esperanzas, pero también sometido a unos riesgos nunca imaginados. Debemos ser conscientes de ello.

Referencias

1. R Jacobsen. Proteínas artificiales. **Investigación y Ciencia, 590**, 58-67 (2021).
2. V Marx. Method of the Year: protein structure prediction. **Nat. Methods, 19**, 5–10 (2022).
3. S Reardon. Five protein-design questions that still challenge AI. **Nature, 635(8037)**, 246-248 (2024).
4. A Ourmazd, K Moffat, EE Lattman. Structural biology is solved –now what?" **Nat. Methods, 19**, 24–26 (2022).
5. E Callaway. What's next for the AI protein-folding revolution. **Nature, 604(7905)**, 234-238 (2022)
6. E Callaway. AI tools are designing entirely new proteins that could transform medicine. **Nature, 619(7969)**, 236-238 (2023).
7. RA Chica, N Ferruz. What does it take for an 'AlphaFold Moment' in functional protein engineering and design? **Nat. Biotechnol., 42**, 173–174 (2024).
8. S Paiva. Protein prediction takes the prize. **Nat. Chem., 16(12)**, 1938 (2024).
9. F Graham. Daily briefing: AlphaFold developers share Nobel Prize in Chemistry. **Nature,** Oct 9, (2024). doi: 10.1038/d41586-024-03325-1
10. Editorial. AI pioneers win 2024 Nobel prizes. **Nature Machine Intelligence, 6**, 1271 (2024)
11. D Baker. NobelPrize: https://www.nobelprize.org/prizes/ chemistry/2024/baker/interview. Última visita, marzo de 2025.
12. NobelPrize. https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/jumper/interview/ Última visita, marzo de 2025.
13. J Jumper y D Hassabis. Protein structure predictions to atomic accuracy with AlphaFold**. Nat. Methods, 19**, 11–12 (2022).
14. LA Abriata. The Nobel Prize in Chemistry: past, present, and future of AI in biology. **Commun. Biol., 7**, 1409 (2024).
15. Editorial. Happy anniversary, PDB!. **Nat. Struct. Mol. Biol., 28**, 399 (2021).
16. Editorial. Method of the Year 2021: Protein structure prediction. **Nat. Methods, 19**, 1 (2022).
17. E Callaway. AI has dreamt up a blizzard of new proteins. Do any of them actually work? **Nature, 634(8034**), 532-533 (2024).
18. E Callaway. Major AlphaFold upgrade offers boost for drug Discovery**. Nature, 629(8012)**, 509-510 (2024).
19. M Baek, D Baker. Deep learning and protein structure modeling. **Nat. Methods, 19**, 13–14 (2002).
20. A Doerr. Protein design: the experts speak. **Nat. Biotechnol., 42**, 175–178 (2024).
21. J Jumper. PrizeNobel.org: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/jumper/interview/ Última visita: marzo de 2025.
22. E Nji, AFA Moumbock, KC Cramer, NV Rüffin, J Davis, OA Asojo *et al*. Supporting structural biologists in Africa requires resources and capacity building. **Nat. Struct. Mol. Biol., 31**, 1814–1815 (2024)
23. E Nji, KC Cramer, NV Rüffin, FG Fofana, W Heiba, S Sankhe. Leveraging AlphaFold for innovation and sustainable health research in Africa. **Nat. Commun., 16**, 1334 (2025).
24. E Callaway. Developers of AlphaFold win Chemistry Nobel. **Nature, 634**, 525-526 (2024).
25. J Apfeld. Keeping in touch with the road not taken. **Nat. Struct. Mol. Biol., 31**, 1816–1817 (2024).
26. P Ball. If the Nobel Prizes were designed today, what would change? **Nature, 634(8035)**, 763-764 (2024).
27. TJ O`Brien y N Cassidy. Assessing the Risks Posed by the Convergence of Artificial Intelligence and Biotechnology. **Health Security, 18(3)**, 219-227 (2020).
28. F Urbina, F Lentzos, C Invemizzi, S Ekins. Dual use of artificial-intelligence-powered drug discovery. **Nat. Mach. Intell., 4(3)**, 189–191 (2022).
29. G. Church. Regenesis, How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves. Regis University, Denver, CO, USA (2011).
30. J Sampedro. La vida a través del espejo. Diario El País, España. 14 de diciembre (2024).
31. P Katarzyna, D Agashe, Y Belkaid, DM Bittencourt, Y Cai, MW Chang, *et al*. Confronting risks of mirror life. **Science, 386**, 1351-1353 (2024).
32. M Kozlov. US funders to tighten oversight of controversial 'gain of function' research. **Nature, 629 (8012)**, 510-511 (2024).
33. D Castelvecchi, E Callaway, D Kwon. AI comes to the Nobels: double win sparks debate about scientific fields. **Nature**, Oct. 10 (2024). doi: 10.1038/d41586-024-03310-8
34. Editorial. 30 years of structural and molecular biology and counting. **Nat. Struct. Mol. Biol., 31**, 1811 (2024).
35. E Gibney. John Hopfield has had a varied career and delights in working in the cracks between disciplines. **Nature, 635(8037)**, 16-17 (2024).
36. E Gibney y D Castelvecchi. Physics Nobel scooped by machine-learning pioneers. **Nature, 634(8034)**, 523-524 (2024).
37. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Statement on artificial intelligence, robotics and 'autonomous' systems: Brussels, 9 March (2018).
38. S Gibson y J Newman. What Happens When AI invents: Is the Invention Patentable? **AI Magazine, 41(4)**, 96-99 (2020).
39. T Cech. El Catalizador. Editorial Ariel (2025). ISBN: 978-84-344-3845-3

www.saber.ula.ve/avancesenquimica
Avances en Química, 20(1), 17-21 (2025)
Artículo científico

Efecto inhibitorio *in vitro* de la *Stevia rebaudiana* sobre la glicación no enzimática de la Hemoglobina

Johanna E. Peña*, Herminia D. Gil, Yelinda Araujo, Jonathan Zambrano, Jorge L. Uzcátegui, Alí Sulbarán, Dariana Erazo

Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, La Hechicera, Universidad de los Andes, Mérida, 5251, Venezuela.

(*) johannapm35@gmail.com

Recibido: 01/02/2025 **Revisado**: 05/03/2025 **Aceptado**: 06/04/2025

Resumen

Las hojas de la *Stevia rebaudiana* se han utilizado tradicionalmente como edulcorante en distintas regiones del mundo, teniendo grandes beneficios para la salud, especialmente en enfermedades con altos índices de mortalidad como la diabetes. El extracto acuoso de las hojas de esta especie demostró un significativo efecto inhibitorio *in vitro* sobre la glicación no enzimática de la hemoglobina, a medida que se aumenta la concentración de *S. rebaudiana* el porcentaje de hemoglobina glicada disminuye. Estos resultados sugieren que la *S rebaudiana* es un potencial antidiabético que puede ayudar a la prevención de las complicaciones secundarias de la diabetes.

Palabras claves: *Stevia rebaudiana*; glicación; hemoglobina; diabetes; actividad hipoglucemiante

Abstract

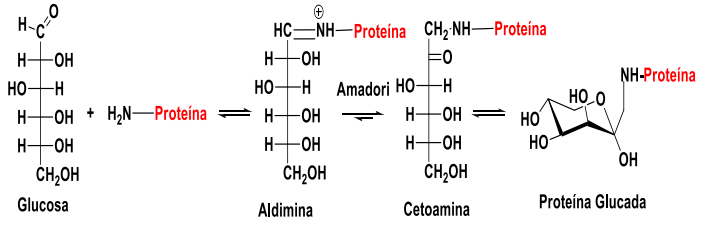
In vitro inhibitory effect of Stevia rebaudiana on non-enzymatic glycation of hemoglobin. *Stevia rebaudiana* leaves have traditionally been used as a sweetener in different regions of the world, having great health benefits, especially in diseases with high mortality rates such as diabetes. The aqueous extract of the leaves of this species demonstrated a significant inhibitory effect *in vitro* on the non-enzymatic glycation of hemoglobin; as the concentration of *S. rebaudiana* increases, the percentage of glycated hemoglobin decreases. These results suggest that *S. rebaudiana* is a potential antidiabetic that may help prevent secondary diabetes complications.

Keywords: *Stevia rebaudiana*; Glycation; Hemoglobin, Diabetes, Hypoglycemic activity

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad que presenta un grupo de alteraciones metabólicas que se caracterizan por elevados niveles de glucosa en la sangre, seguido de una alteración en la secreción de la insulina y su escasa utilización por el organismo. Esta enfermedad afecta a múltiples órganos, puede presentar secuelas en los ojos, riñones, corazón y extremidades, provocando enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis), microangiopatía, retinopatía, neuropatía periférica y cataratas, todas estas desarrolladas muy lentamente[1]. El mecanismo propuesto que explica el daño de los tejidos producido por el exceso de glucosa en sangre en la diabetes mellitus es la glicación no enzimática de proteínas o reacción de Maillard[2].

La glicación no enzimática (esquema 1) comienza con la reacción entre los grupos amino libres de las proteínas y los grupos carbonilo de la cadena abierta de azúcares reductores, para formar una aldimina o base de Schiff, seguido de un re-arreglo de Amadori que conduce a la formación de una cetoamina estable o producto de Amadori, el cual es estabilizado por la formación de un hemiacetal cíclico: proteína glicada[3,4]. El producto de Amadori sufre una serie de reacciones y forma los productos de



Esquema 1. Mecanismo general de glicación de las proteínas[4]

glicación avanzada o (AGE, por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End*)[3].

En condiciones fisiológicas la formación de AGEs depende, por un lado, de la concentración de azúcares reductores y, por el otro, del tiempo de exposición de la proteína a los mismos (vida media de la proteína). En proteínas de recambio rápido, el proceso de glicación no enzimática no supera en general las etapas iniciales (formación de la base de Schiff y eventualmente la del producto de Amadori), mientras que las de vida media larga llegan a formar los productos de glicación avanzada[5].

En las últimas décadas se han encontrado evidencias que la gli-

cación puede alterar las funciones y/o estructuras características de las proteínas, cuyos productos finales (AGEs) de reacción son irreversibles y a nivel fisiológico altamente perjudiciales, además de jugar un papel fundamental en el desarrollo de las complicaciones secundarias de la diabetes mellitus, del normal envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer[3,6,7].

Las complicaciones de la diabetes inducida por la hiperglucemia se originan en gran medida por cambios químicos y funcionales de las proteínas, alteración en la expresión de los genes y daño del endotelio[8]. La glicación no enzimática de la hemoglobina tiene gran importancia en la diabetes puesto que los estudios muestran que los niveles de hemoglobina glicada (HbA_{1C}) aumenta en los pacientes con hiperglucemia. La hemoglobina glicada refleja la concentración promedio de glucosa durante el tiempo de vida de los eritrocitos[9]. Las medidas de hemoglobina glicada son rutinariamente utilizadas como el parámetro más simple y confiable para evaluar el control glucémico en pacientes diabéticos.

El estudio de compuestos naturales que puedan inhibir la glicación no enzimática de las proteínas presenta gran interés. Tal es el caso de pruebas realizadas *in vitro* con el extracto de la planta *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae), llamada popularmente "casco de vaca", que mostraron una disminución en los niveles del porcentaje de hemoglobina glicada ($\%HbA_{1C}$) comparado con el $\%HbA_{1C}$ sin muestra vegetal bajo las mismas condiciones de reacción[9], así como el efecto de los triterpenos aislados de la *Origanum majorana* sobre la glicación de las proteínas[10].

También se han realizado varios estudios *in vivo* demostrando el mismo efecto de diversas especies vegetales tales como: el extracto crudo del fruto *Morinda citrifolia L* (noni), encontraron una disminución de niveles de glucosa en *Rattus rattus var. Norvegicus*[11], al igual que la suplementación diaria con extracto de las hojas de *Pisidium guajava L* (guayaba) en *Rattus rattus var albinus*[12]. Similarmente, algunos compuestos activos del extracto etanolico de *Ibervillea sonorae* presentaron efecto hipoglucemiante en ratas Wistar[13].

Las plantas son una rica fuente para explorar como antidiabéticos potencialmente útiles. El efecto anti hiperglucémico de estas plantas es debido a su capacidad para restaurar la función de tejidos pancreáticos mediante el aumento de la producción de insulina o de inhibir la absorción intestinal de la glucosa. Tal es el caso de la especie *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni (*Asteraceae*) conocida también como hoja dulce de Paraguay[14], Las hojas de esta planta, además de tener actividad antihiperglicemiante[15,16], también presenta actividad antihipertensiva[17], sus extractos crean defensas impidiendo el crecimiento de organismos patógenos que afectan el sistema inmunológico[18].

Actualmente se ha enfocado mucho interés en el uso de ciertos compuestos para prevenir la glicación y/o la formación de los productos de entrecruzamiento *in vivo* o *in vitro.* La formación del producto de Amadori representa un punto importante para inhibir este proceso ya que, si se bloquean los carbonilos reactivos en dicho producto, la reacción no formaría los AGEs. En este trabajo se propone evaluar, mediante un ensayo *in vitro*, el efecto inhibitorio del extracto acuoso de las hojas de *Stevia rebaudiana* en la glicación no enzimática de la hemoglobina. Estudios previos han demostrado que la *S. rebaudiana* tiene la capacidad de inhibir la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs)[20], aportando información importante para el tratamiento de las complicaciones secundarias de la diabetes.

Parte experimental

Material vegetal

La especie *Stevia rebaudiana* Bertoni fue recolectada en el Laboratorio de Cultivos *in vitro* de la Facultad de Ciencias Forestales y Ambientales de la Universidad de Los Andes, en marzo de 2012. El *voucher specimen* (*S. rebaudiana* Bertoni, 01 J. Peña) fue depositado en el herbario Ruiz Terán de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Preparación del extracto

Las hojas secas y molidas de *S. rebaudiana* aproximadamente 132,47 g, fueron colocadas con 633 mL de agua 18 Ω a 60 °C durante 30 minutos[19]. El extracto fue filtrado y liofilizado en un equipo *LABCONCO*, el sólido obtenido (40,78 g) fue conservado a -4 °C. Las muestras se prepararon con el liofilizado de la planta a concentraciones iniciales de 5 mg/mL, 10 mg/mL y 20 mg/mL en buffer fosfato 4,8 mM a pH 7,3 para realizar una evaluación *in vitro* de su efecto inhibitorio sobre la glicación no enzimática de la hemoglobina.

Ensayos con la hemoglobina

Todos los reactivos utilizados fueron de alta pureza: hemoglobina humana cristalizada proporcionada por Sigma Chemical Co, fosfato de sodio dibásico Na_2HPO_4 y fosfato de sodio monobásico NaH_2PO_4 Riedel-de Haën, cloruro de sodio NaCl Fisher Chemical Co y D-glucosa *2-h.* $C_6H_{12}O_6$. H_2O Merck.

Se prepararon soluciones buffer fosfato a pH = 7,3 mediante la mezcla de volúmenes apropiados de fosfato de sodio dibásico (10 mM) y fosfato de sodio monobásico (10 mM) y NaCl (0,15 M).

Las muestras se prepararon con 2 mL de una solución estéril de hemoglobina humana a 9,3 $x10^{-2}$ mM en NaCl 0,15 M que fue mezclada con 2 mL de solución estéril de glucosa 40 mM en buffer fosfato 4,8 mM, pH 7,3 en ausencia y en presencia de 1 mL del extracto inicial de la planta a diferentes concentraciones de 1 mg/mL, 2 mg/mL y 4 mg/mL, disueltos en buffer fosfato 4,8 mM a pH 7,3. Las mezclas de reacción fueron colocadas en tubos estériles e incubadas a 37 °C durante 28 días con agitación constante. Todas las soluciones fueron esterilizadas por ultrafiltración a través de Acrodiscos Sartorius 0,20 µm y las muestras de reacción fueron preparadas por triplicado en tubos de ensayo estériles Vacutainer con tapa hermética de goma. Las velocidades de glicación de la hemoglobina, bajo atmósfera de aire, fueron medidas monitorizando la aparición del producto

glicado (HbA_{1C}). Las concentraciones de hemoglobina glicada [HbA_{1C}] y hemoglobina total [HbA_{total}] se determinaron a diferentes tiempos de reacción por cromatografía de intercambio iónico (kit Teco diagnostics) y la absorbancia de HbA_{1C} y HbA_{total} por espectroscopia ultravioleta – visible (UV-visible) con un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Lambda 2, software *PECSS* a una longitud de onda de 415 nm.

Se cuantificó la formación de HbA_{1C} una vez obtenida la absorbancia de la HbA_{1C} y HbA_{total} a diferentes intervalos de tiempo de reacción, tomando en cuenta el factor de corrección por la dilución del método empleado, mediante la siguiente relación**:**

$$\%HbA_{1C} = \frac{AbsHbA_{1C}}{AbsHbA_{total}} x100 \quad (1)$$

Las constantes de velocidad de pseudo primer orden fueron determinadas con los valores de la concentración en porcentaje de hemoglobina [HbA_{1C}] en función del tiempo y un procedimiento no lineal de mínimos cuadrados utilizando la ecuación 2, mediante el programa Origin versión 5.0.

$$[HbA_{1C}]_t = [HbA_{1C}]_\infty + ([HbA_{1C}]_0 - [HbA_{1C}]_\infty)\, e^{-kt} \quad (2)$$

en donde:

$[HbA_{1C}]_t$ = concentración hemoglobina glicada (%) a tiempo t

$[HbA_{1C}]_\infty$ = concentración de hemoglobina glicada (%) a tiempo infinito

$[HbA_{1C}]_0$ = concentración inicial de la hemoglobina glicada

k = constante velocidad.

t = tiempo

Resultados y discusión

En la tabla 1 se muestran los valores obtenidos en el ensayo *in vitro* de los porcentajes de formación de hemoglobina glicada ($\%HbA_{1C}$) en función del tiempo, representando un promedio de $\%HbA_{1C}$ ± desviación estándar con n = 3. Variando las concentraciones de *Stevia rebaudiana* final entre (1-4) mg/mL. Se mantuvieron fijas las concentraciones de hemoglobina, glucosa y buffer fosfato en $9{,}3x10^{-2}$, 40 y 4,8 mM, respectivamente, a pH 7,3 y 37 °C. Las constantes de velocidad se determinaron usando un procedimiento no lineal empleando la ecuación 2.

Tabla 1. Porcentaje promedio de hemoglobina glicada a diferentes concentraciones *S. rebaudiana* en función del tiempo a 37 °C y pH 7,3.

Tiempo (horas)	$\%HbA_{1C}$ [*Stevia rebaudiana*]			
	0 mg/mL	1 mg/mL	2 mg/mL	4 mg/mL
19,38	35,77 ± 0,12	33,84 ± 0,01	30,18 ± 0,13	22,40 ± 0,12
69,6	42,59 ± 0,11	39,32 ± 0,09	37,49 ± 0,07	28,34 ± 0,15
114,27	48,79 ± 0,16	45,27 ± 0,12	43,21 ± 0,18	34,16 ± 0,22
162,01	52,84 ± 0,17	48,97 ± 0,06	46,91 ± 0,13	41,15 ± 0,12
211,32	62,12 ± 0,23	57,61 ± 0,14	55,55 ± 0,17	45,95 ± 0,16
354,63	77,01 ± 0,11	75,44 ± 0,19	72,49 ± 0,19	63,31 ± 0,17
477,01	83,33 ± 0,12	81,27 ± 0,07	77,23 ± 0,12	71,43 ± 0,13
570,63	83,73 ± 0,02	81,35 ± 0,10	79,36 ± 0,24	76,43 ± 0,13
666,72	83,85 ± 0,12	81,67 ± 0,13	80,24 ± 0,16	77,91 ± 0,08

Se observa en la tabla 1 el porcentaje de formación de HbA_{1C} en función del tiempo. La formación de hemoglobina glicada aumenta con el tiempo para ambos casos, pero la reacción es más lenta a medida que se aumenta la concentración del extracto de *S. rebaudiana* bajo las mismas condiciones. Se encontró que la presencia del extracto vegetal causa una disminución en los niveles de porcentaje de HbA_{1C} comparado con el $\%HbA_{1C}$ sin muestra vegetal. El resultado es indicativo del efecto inhibitorio de *S. rebaudiana* sobre la glicación no enzimática de la hemoglobina.

Se compararon los porcentajes de formación de HbA_{1C} en ausencia y con la máxima concentración utilizada del extracto de la planta, determinando su diferencia en función del tiempo, bajo las mismas condiciones de reacción (tabla 2). Esta diferencia nos indica el % de HbA_{1C} inhibido por extracto vege-tal, observando que este disminuye con el tiempo de reacción (aproximadamente 28 días) debido a que ya no hay presencia del azúcar o la hemoglobina inicial.

En la figura 1 se muestran los porcentajes de formación de hemoglobina glicada HbA_{1C} en función del tiempo en ausencia y en presencia del extracto de *S. rebaudiana*. Se observa que el porcentaje de hemoglobina glicada HbA_{1C} aumenta con

Tabla 2. Porcentaje de hemoglobina glicada en ausencia y en presencia de 4mg/mL del extracto *S. rebaudiana* y su diferencia en función del tiempo a 37 °C y pH 7,3.

Tiempo (hora)	$\%HbA_{1C}$ (sin *S. rebaudiana*)	$\%HbA_{1C}$ (4 mg/mL de *S. rebaudiana*)	$\%HbA_{1C}$ (sin *S. rebaudiana*) - $\%HbA_{1C}$ (4 mg/mL *S. rebaudiana*)
19,38	35,77	22,4	13,37
69,6	42,59	28,34	14,25
114,27	48,79	34,16	14,63
162,01	52,84	41,15	11,69
211,32	62,12	45,95	16,17
354,63	77,01	63,31	13,70
477,01	83,33	71,43	11,90
570,63	83,73	76,43	7,30
666,72	83,85	77,91	5,94

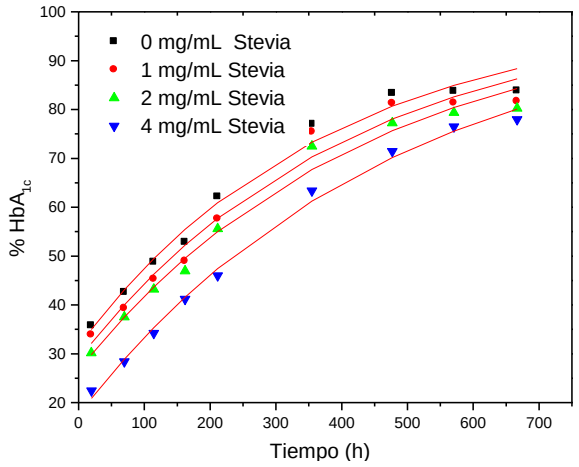


Fig. 1: Efecto de la concentración de *S. rebaudiana* sobre la glicación no enzimática de hemoglobina con glucosa en buffer fosfato 4,8 mM a 37 °C y pH 7,3.

el tiempo de reacción, pero la glicación es menor en presencia de *S. rebaudiana*, indicando un efecto inhibidor por parte de esta especie vegetal en la reacción de glicación no enzimática de la hemoglobina.

La tabla 3 muestra las constantes de velocidad de pseudo primer orden para la glicación no enzimática de la hemoglobina en función de la concentración del extracto de *S. rebaudiana* bajo las mismas condiciones. La disminución de las constantes de velocidad con el aumento de la concentración del extracto de *S. rebaudiana* nos confirma el poder inhibitorio que tiene la planta.

Tabla 3. Constantes de velocidad de pseudo primer orden para la reacción de glicación no enzimática de hemoglobina a diferentes concentraciones de *S. rebaudiana* a 37 °C y pH 7,3.

[*S. rebaudiana*] mg/mL	k_{obs} x 10^7 s^{-1}	t-student
0	7,39 ± 0,50	
1	6,86 ± 0,53*	1,2601
2	6,44 ± 0,39*	2,5949
4	5,92 ± 0,19**	4,7619

* Sin diferencia estadísticamente significativa con la reacción sin extracto (α = 0,05)
** Hay diferencia estadísticamente significativa con la reacción sin extracto (α = 0,05)
α: significancia

Conclusiones

Los valores obtenidos en este estudio *in vitro* sugieren que la *Stevia rebaudiana* presenta un efecto inhibitorio sobre la glicación no enzimática de la hemoglobina y, además, podría ser de gran ayuda terapéutica en el tratamiento de la diabetes, ya que las constantes de velocidad para la reacción disminuyen en presencia del extracto de *S. rebaudiana*, y con el aumento de la concentración de éste; el mismo efecto se ha encontrado en estudios *in vivo*[16]. Se encontró que para una concentración de extracto de 4 mg/mL la constante de velocidad de la glicación mostró una diferencia estadísticamente significativa con la de la reacción sin extracto (para una significancia con α = 0,05).

Se desconoce el mecanismo de acción por el cual la *Stevia rebaudiana* podría prevenir la glicación, ya que existen muchos factores que pueden influir; una posibilidad, debido a la afinidad de algunos compuestos presentes en esta planta para atacar los grupos carbonilos del producto de Amadori, es la inhibición de la reacción entre alguno de estos compuestos y los grupos de proteínas de la sangre, para evitar la formación de los AGEs. Igualmente, alguno de los compuestos presentes en la *Stevia rebaudiana* podría actuar bloqueando los sitios de ataque de la glucosa, compitiendo con los grupos amino libres de la hemoglobina, reduciendo la formación del producto de Amadori y, además, disminuyendo los niveles de producción de los AGEs.

La metodologia ensayada con la planta *Stevia rebaudiana* no requiere de sistemas biologicos *in vivo*, proporciona útil información como es, la cuantificación precisa y confiable de la concentración de glucosa y de la cantidad de hemoglobina glicada, y puede ser utilizada como un ensayo preliminar para evaluar el efecto de las plantas medicinales sobre la disminución de la glucosa, la inhibición en la glicación no enzimática de la hemoglobina y sus posibles actividades biológicas ya que tiene la ventaja de ser un análisis rápido y una técnica sencilla.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al CDCHTA de la Universidad de Los Andes, proyecto C-1947-15-08-B.

Referencias

1. S Dodds. The How-To for Type 2: An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. **Nursing Clinics of North America, 52**, 513-522 (2017).
2. H Vlassara. Intervening in Atherogenesis: Lessons from Diabetes. H**ospital Practice, 35**, 25-39 (2000).
3. H Vlassara, J Urbina. Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both? **Current Diabetes Reports, 14**, 1-10 (2014).
4. J Peña, and H Gil. Effect of buffer phosphate in the reaction of hemoglobin with fructose. **Avances en Química, 9**, 49-53 (2013).
5. E Cohen. La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. **Medicina Cutánea Ibero-Latino Americana, 39**, 243-246 (2011).
6. M Brownlee. The Pathobiology of Diabetic Complications. **Diabetes, 54**, 1615-1625 (2005).
7. *M Bracho, M Bozo, A Duran, M Sindas, V Stepenka, Y Riva.* Hemoglobina Glicosilada o Hemoglobina Glicada, ¿Cuál de las dos? **Saber, 27**, 521-527 (2015).
8. D Heredia, D Fernández, J Rodríguez, E Rodríguez, L Santana, E González, et al. La hiperglucemia y el daño oxidativo a lípidos y proteínas. **Acta Bioclinica, 7**, 65-79 (2017).
9. C de los Ríos, H Gil, D Hidalgo. Efecto de la *Bauhinia variegate* sobre los niveles de glucosa. **Ciencia, 8,** 100-106 (2000).
10. L García. Efecto de los triterpenos aislados de la *Origanum majorana* sobre la glicación de las proteínas. Proyecto de tesis de Ingeniero Químico Industrial. Instituto Politécnico Nacional. Distrito Federal. México (2015).
11. F Arroyo, S Briones. Efecto protector del extracto crudo del fruto *Morinda citrifolia L* (noni), sobre los niveles séricos de glucosa en *Rattus rattus var. Norvegicus.* Proyecto de Tesis. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú (2016).
12. J Avalos. Efecto hipoglucemiante de la suplementación diaria con extracto de *"Pisidium guajava L."* en *Rattus rattus* var albinus. Tesis para obtener el título profesional de Médico Cirujano. Universidad César Vallejos, Trujillo, Perú (2016).
13. M García. Identificación química y farmacológica de compuestos activos de *Ibervillea sonorae* como hiploglucemiante. Tesis de Maestría en Ciencias de Bioprocesos. Instituto Politécnico Nacional, Distrito Federal, México (2013).
14. A Kinghorn, D Soejarto. Stevioside. Alternative Sweetener. Eds. O'Brien NL, Gelardi RC. Dekker, New York. 2, 157-171 (1991).

15. S Gregersen, P Jeppesen, J Holst, K Hermansen. Anti-hyperglycemic effects of Stevioside in Type 2 diabetic subjects. **Metabolism, 53**, 73-76 (2004)

16. A Chowdhury, M Alam, M Raihan, T Rahman, S Islam, O Halima. Effect of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. **Food Science Nutrition, 10,** 2868–2878 (2022).

17. P Chan, B Tomlinson, Y Chen, J Liu, M Hsieh, J Cheng. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. **British Journal of Clinical Pharmacology, 50,** 215-20 (2000).

18. T Tomita, N Sato, T Arai. Bactericidal activity of a fermented hot-water extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. **Microbiol. Immunol., 41**, 1005-9 (1997).

19. B Tedesse. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extracts of *Stevia rebaudiana* Bertoni and Ajuga remota Benth grown in Ethiopia on alloxan-induced diabetic mice. Thesis. Master of Science in Medicinal Chemistry. Addis Ababa University. Addis Ababa. Ethiopia (2008).

20. N Escutia, R Cruz, E Cano, V García, Y Rodríguez, E Sánchez, & R Mora. Efecto de la capacidad antioxidante y antiglicación *in vitro* del extracto acuoso de *Stevia rebaudiana* Bertoni. **Revista Bio Ciencias, 7**, 16. (2020).

www.saber.ula.ve/avancesenquimica
Avances en Química, 20(1), 23-32 (2025)
Artículo divulgativo

Nanopartículas con actividad antimicrobiana como alternativa a los antibióticos convencionales

Dinorah Diaz[1], Julio C. Tinoco[1,2], Rubén Ruiz-Ramos[3], Andrea G. Martinez-Lopez[1,2]*

[1)] Facultad de Ingeniería de la Construcción y el Hábitat, Universidad Veracruzana. Calzada Ruiz Cortines No. 455, Costa Verde, Boca del Río, Veracruz, México

[2)] Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana. Calzada Ruiz Cortines No. 455, Costa Verde, Boca del Río, Veracruz, México

[3)] Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana. Calle Agustín de Iturbide S/N, Zona Centro, 91700 Veracruz, México

(*) andmartinez@uv.mx

Recibido: 07/04/2025 **Revisado**: 14/04/2025 **Aceptado**: 28/04/2025

Resumen

La resistencia bacteriana a los antibióticos ha alcanzado niveles críticos a nivel mundial, reduciendo la eficacia de los tratamientos tradicionales y elevando la morbimortalidad por infecciones resistentes. En este contexto, las nanopartículas (NPs) con actividad antimicrobiana emergen como una alternativa prometedora frente a los antibióticos convencionales. Nanomateriales como las nanopartículas de plata (AgNPs), óxido de zinc (ZnO) y óxido de cobre (CuO) han demostrado una alta eficacia contra bacterias, hongos, virus, e incluso frente a cepas multirresistentes. Este artículo presenta una revisión de los principales métodos de síntesis de nanopartículas antimicrobianas, agrupados en dos enfoques fundamentales: *top-down* y *bottom-up*. Se analizan diversas técnicas asociadas a cada enfoque, así como sus ventajas, limitaciones y aplicaciones. Además, se discute la síntesis verde como una alternativa sostenible dentro del enfoque *bottom-up*. También se abordan los principales mecanismos responsables de la actividad biocida de las NPs. Los avances recientes posicionan a las nanopartículas con actividad antimicrobiana como soluciones innovadoras y versátiles para enfrentar la amenaza creciente de la resistencia antibacteriana, aunque aún persisten desafíos relacionados con su producción segura, escalabilidad y aplicación en entornos clínicos y ambientales.

Palabras claves: nanopartículas antimicrobianas; síntesis verde; resistencia bacteriana; desinfección; antibióticos; biotecnología

Abstract

Nanoparticles with antimicrobial activity as an alternative to conventional antibiotics. Bacterial resistance to antibiotics has reached critical levels worldwide, reducing the effectiveness of traditional treatments and increasing morbimortality from resistant infections. In this context, nanoparticles (NPs) with antimicrobial activity have emerged as a promising alternative to conventional antibiotics. Nanomaterials such as silver nanoparticles (AgNPs), zinc oxide (ZnO), and copper oxide (CuO) had shown high efficacy against bacteria, fungi, viruses, and even multidrug-resistant strains. This article reviews the main synthesis methods for antimicrobial nanoparticles, categorized into two fundamental approaches: *top-down* and *bottom-up*. Various techniques within each approach are discussed, along with their advantages, limitations, and potential applications. Green synthesis is also explored as a sustainable alternative within the *bottom-up* framework. In addition, the key mechanisms responsible for the biocidal activity of NPs are examined. Recent advances position nanoparticles as innovative and versatile solutions to tackle the threat of antibacterial resistance, although challenges related to their safe production, scalability, and implementation in clinical and environmental settings are still present.

Keywords: Antimicrobial nanoparticles; Green synthesis; Bacterial resistance; Disinfection; Antibiotics; Biotechnology

Introducción

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública global en las últimas décadas[1]. El uso excesivo y prolongado de antibióticos ha favorecido la aparición de cepas bacterianas multirresistentes, reduciendo drásticamente la eficacia de los tratamientos convencionales y aumentando la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. Informes internacionales han advertido sobre esta problemática, destacando la urgencia de desarrollar estrategias innovadoras para enfrentar la resistencia antimicrobiana a nivel global[2].

En este contexto, las nanopartículas (NPs) con actividad antimicrobiana han emergido como alternativas prometedoras frente a los antibióticos tradicionales. Gracias a su escala nanométrica (1–100 nm) y elevada relación superficie/volumen, las NPs presentan interacciones únicas con los microorganismos, exhibiendo efectos bactericidas de amplio espectro, incluso contra cepas resistentes a múltiples fármacos[3]. Los nanomateriales como las nanopartículas de plata (AgNPs), óxido de zinc (ZnO) y óxido de cobre (CuO) han demostrado una eficacia significativa frente a bacterias, hongos, virus y otros patógenos[4-6].

El tipo de síntesis utilizada juega un papel fundamental en las propiedades fisicoquímicas y la funcionalidad biológica de las nanopartículas. Los métodos de síntesis de NPs pueden agruparse en dos enfoques principales: *top-down*, que implica la reducción desde materiales masivos; y *bottom-up*, que consiste en el ensamblaje desde unidades atómicas o moleculares. Entre las técnicas más utilizadas se encuentran la molienda mecánica, la ablación láser, el método sol-gel, la reducción química, entre otras. Cada método influye directamente en el tamaño, forma, estabilidad y actividad antimicrobiana de las nanopartículas resultantes.

En años recientes, la síntesis verde ha surgido como una alternativa dentro del enfoque *bottom-up*. Este método emplea extractos de plantas, microorganismos o biopolímeros como agentes reductores y estabilizantes, ofreciendo una vía más ecológica y segura para la producción de NPs[7-8]. Si bien esta estrategia ha demostrado ser eficaz en la obtención de nanopartículas con buena biocompatibilidad y funcionalización superficial, aún se encuentra en proceso de estandarización y escalamiento.

Este artículo presenta una revisión de los principales métodos de síntesis de nanopartículas con propiedades antimicrobianas, destacando sus fundamentos, ventajas y limitaciones, excluyendo los sistemas que utilizan NPs para el transporte y liberación de agentes biocidas. Asimismo, se discuten los mecanismos de acción que confieren a las NPs su capacidad biocida, y se analiza el potencial de estas tecnologías para aplicaciones en salud, desinfección y tratamiento de agua. Con ello, se busca contribuir al desarrollo de soluciones efectivas y sostenibles frente a la creciente amenaza de la resistencia bacteriana.

Métodos de síntesis de nanopartículas

La síntesis de nanopartículas con actividad antimicrobiana puede abordarse mediante dos enfoques fundamentales: *top-down* (de arriba hacia abajo) y *bottom-up* (de abajo hacia arriba)[9]. En el enfoque *top-down*, se parte de un material macroscópico (bulk) y se reduce su tamaño hasta el rango nanométrico empleando técnicas físicas, mientras que el enfoque *bottom-up* construye las nanopartículas a partir de unidades atómicas o moleculares, típicamente mediante rutas químicas o biológicas[9]. Cada estrategia presenta ventajas y desafíos particulares: los métodos *top-down* permiten producir NPs de forma

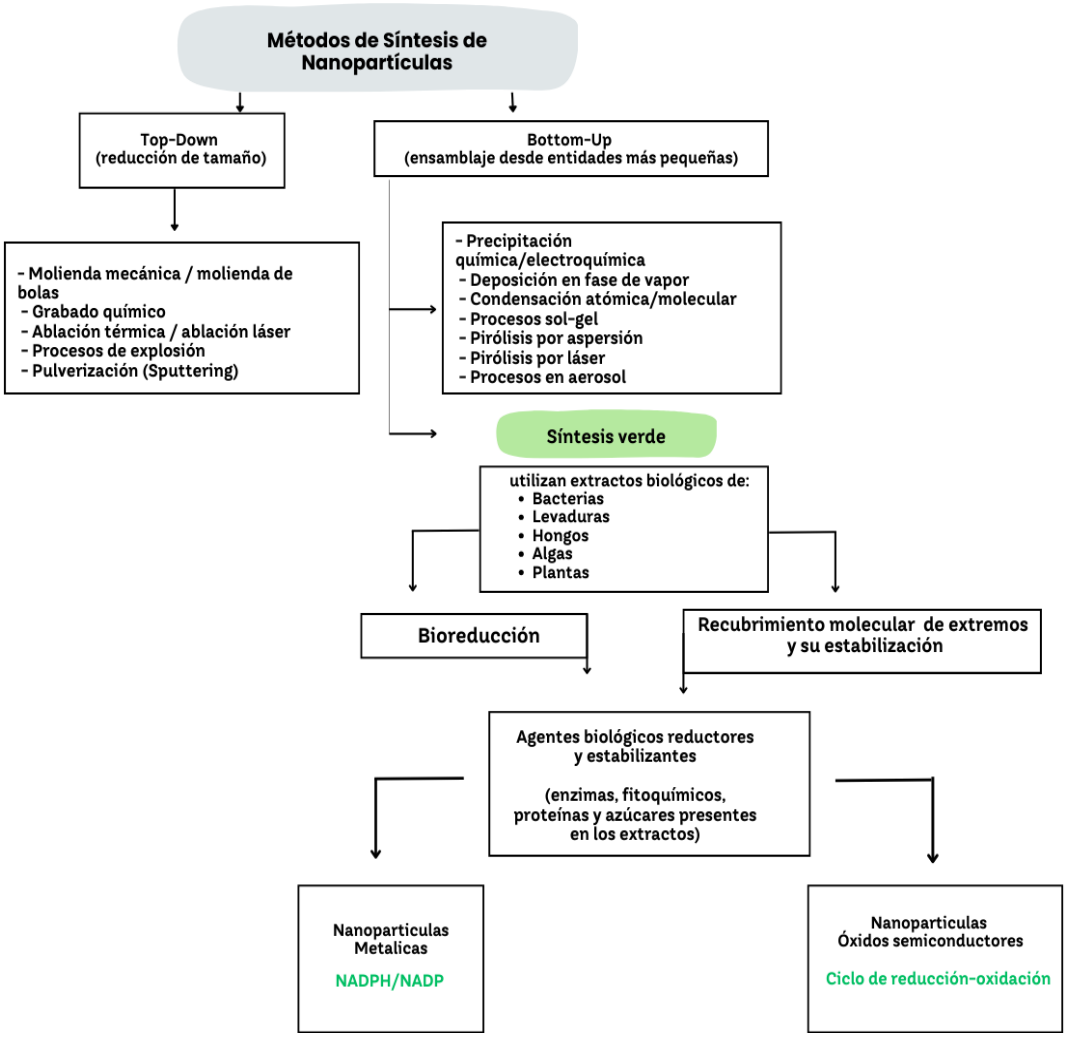


Fig. 1: Esquema general de métodos de síntesis de nanopartículas.

relativamente sencilla a partir de materiales sólidos, pero suelen ofrecer un control limitado sobre la distribución de tamaño y pueden introducir defectos o estrés en las partículas[9]; por otro lado, los métodos *bottom-up* suelen brindar mayor uniformidad en tamaño y forma, al costo de depender de precursores químicos o biológicos y condiciones específicas de reacción[10]. A continuación, se describen ejemplos representativos de ambos enfoques para la obtención de nanopartículas. En la figura 1 se muestran los principales métodos de síntesis de nanopartículas, diferenciando ambos enfoques, así como la integración de la síntesis verde como alternativa sostenible.

Métodos top-down

Los métodos de síntesis *top-down* se caracterizan por la generación de nanoestructuras a partir de la fragmentación o ablación de un material de mayor tamaño[10], por lo que las nanopartículas se producen reduciendo progresivamente las dimensiones del material inicial. A continuación, se presentan tres técnicas *top-down* comúnmente empleadas en la producción de nanopartículas: la molienda mecánica, la ablación láser y la litografía nanométrica.

- Molienda mecánica: La molienda mecánica de alta energía, también denominada mecano-síntesis, es un método físico en el cual materiales sólidos macroscópicos son pulverizados dentro de molinos de bolas hasta alcanzar tamaños del orden de nanómetros[10]. En este proceso, el continuo impacto y fricción de las bolas contra el material provoca deformaciones plásticas y fracturas repetidas, refinando progresivamente el tamaño de las partículas. Este método ha despertado amplio interés por su relativa sencillez y por su bajo impacto ambiental, al prescindir de solventes orgánicos o reactivos peligrosos durante la síntesis[11]. Por ejemplo, mediante mecano-síntesis se han obtenido nanopartículas de diversos óxidos metálicos, que exhiben actividad antimicrobiana significativa[11].

- Ablación láser: La ablación láser es una técnica en la que pulsos láser de alta intensidad se dirigen contra un blanco sólido, provocando la vaporización de su superficie y la generación de un plasma, al enfriarse, dicho plasma se condensa en forma de nanopartículas que quedan suspendidas en un medio usualmente líquido[10]. A diferencia de los métodos químicos en solución, la ablación láser permite sintetizar nanopartículas sin necesidad de precursores químicos adicionales, obteniendo coloides relativamente puros y libres de contaminantes[10]. Por ello, este método se considera una técnica limpia o de bajo impacto dentro de los enfoques físicos de síntesis de nanomateriales[10]. En el contexto antimicrobiano, la ablación láser se ha utilizado para producir nanopartículas metálicas con elevada eficacia biocida. Estudios recientes reportan que las AgNPs obtenidas mediante ablación láser en agua son capaces de inhibir de forma significativa la formación de biopelículas bacterianas, efecto atribuido en parte a su alta pureza y al pequeño tamaño de partícula, del orden o menores a 10 nm, logrado con este método[12].

- Litografía: La litografía a escala nanométrica es un método *top-down* ampliamente utilizado en la fabricación de dispositivos microelectrónicos, y que también encuentra aplicaciones en la síntesis de nanomateriales con geometrías controladas[10]. En este enfoque, se emplea un haz de electrones o radiación sobre un material fotosensible (resina) para delinear patrones a escala nanométrica, después de pasos subsecuentes de grabado y revelado, es posible obtener nanoestructuras definidas, como nano-hilos, puntos cuánticos o arreglos de nanopartículas con las dimensiones deseadas[10]. Existen variantes como la litografía con máscara o la litografía por escritura directa por láser o haz de electrones, las cuales permiten fabricar arreglos de nanopartículas o nano-hologramas con gran precisión dimensional[10]. Si bien la litografía no es el método más práctico para sintetizar grandes volúmenes de nanopartículas libres, resulta valioso para fabricar superficies nanoestructuradas específicas. Como ejemplo, la litografía por nano-impresión se ha empleado para crear películas poliméricas con patrones jerárquicos de tamaño nano/micrométrico que impiden la adhesión bacteriana, funcionando como superficies antibacterianas[13].

Métodos bottom-up

El enfoque bottom-up se basa en la síntesis de nanopartículas a partir de unidades elementales como átomos, iones o moléculas que se auto ensamblan o reaccionan químicamente hasta formar la nanoestructura final[10]. A continuación, se presentan tres métodos representativos de síntesis *bottom-up* de nanopartículas antimicrobianas: el proceso sol-gel, la reducción química en solución y la llamada síntesis verde.

- Método sol-gel: El método sol-gel es una técnica química húmeda ampliamente utilizada para sintetizar nanopartículas de óxidos inorgánicos[10]. En este proceso, se parte de precursores metálicos, típicamente alcóxidos metálicos en solución, que sufren reacciones de hidrólisis y condensación para formar primero un sol coloidal, el cual evoluciona luego a un gel tridimensional al enlazarse las especies hidroxi-metal, atrapando solvente en su red. Mediante un posterior tratamiento térmico de secado y calcinación, el gel se descompone y cristaliza, dando lugar a nanopartículas del material deseado[10]. El método sol-gel ofrece varias ventajas, entre ellas una alta pureza y homogeneidad del producto, la posibilidad de controlar el tamaño de partícula variando parámetros de síntesis como pH, concentración de precursores, entre otros y la obtención de nanomateriales a temperaturas relativamente bajas[10]. Gracias a estas características, la técnica sol-gel permite producir óxidos metálicos, por ejemplo, ZnO, TiO, SiO, entre otros, con propiedades reproducibles, los cuales han sido investigados por su efectividad antimicrobiana en aplicaciones como recubrimientos desinfectantes y sistemas de liberación de agentes biocidas. Además, al llevarse a cabo típicamente en medios acuosos y generar subproductos poco peligrosos, el sol-gel es considerado un método limpio dentro de la síntesis química de nanomateriales[10,11,15].

- Reducción química: La reducción química en solución es uno de los métodos *bottom-up* más sencillos y difundidos para sintetizar nanopartículas metálicas, especialmente de plata y oro[14]. En este enfoque, una sal metálica (p. ej. Ag-NO_3 o $HAuCl_4$) se somete a la acción de un agente reductor en fase líquida, de modo que los iones metálicos (Ag^+, Au^{3+}) se convierten en átomos metálicos neutros que nuclearán y crecerán formando nanopartículas dispersas. Comúnmente se emplean reductores fuertes como el borohidruro de sodio ($NaBH_4$), los cuales generan nanopartículas coloidales estabilizadas por ligandos o cargas superficiales. Este enfoque permite obtener nanopartículas con tamaño relativamente controlable mediante la adaptación de parámetros de reacción como la concentración de reactivos, el pH o la temperatura[14]. No obstante, las nanopartículas sintetizadas por reducción química pueden portar remanentes de los reactivos (agentes reductores o surfactantes) adsorbidos en su superficie, y la presencia de subproductos puede influir en su biocompatibilidad y eficacia. Por ello, la optimización de las condiciones de síntesis resulta crucial, pues se ha observado que modulando adecuadamente dichos parámetros es posible maximizar la actividad antimicrobiana de las nanopartículas obtenidas a la vez que se minimiza su citotoxicidad asociada[14].

- Síntesis verde: Dentro de los métodos bottom-up, la denominada síntesis verde destaca como una alternativa ecológica que emplea compuestos de origen biológico como extractos de plantas, metabolitos microbianos o biopolímeros, en lugar de reactivos químicos tradicionales[8]. En este enfoque, las biomoléculas presentes en los sistemas biológicos actúan simultáneamente como agentes reductores y estabilizantes, facilitando la formación de nanopartículas mientras controlan su tamaño y evitan su agregación. La principal ventaja de la ruta verde es la sostenibilidad del proceso pues al prescindir de químicos tóxicos y operar frecuentemente en condiciones amigables con el ambiente, se reducen la generación de residuos peligrosos[15]. Numerosos estudios han explorado la síntesis verde de nanopartículas de distintos materiales como Ag, Au, ZnO, entre otros[15-17], encontrando que este método puede producir nanomateriales igualmente efectivos contra microorganismos, pero con menor impacto ambiental en comparación con las síntesis químicas convencionales[15].

La adopción de estrategias verdes en la síntesis de nanopartículas conlleva importantes beneficios, como se resume en la tabla 1. En primer lugar, la huella ambiental del proceso se reduce considerablemente. Los métodos verdes utilizan reactivos más amigables (agua, extractos naturales), evitando solventes orgánicos tóxicos y minimizando la generación de residuos peligrosos[8,11]. Otra ventaja es el menor requerimiento energético, muchas síntesis verdes ocurren a temperatura ambiente y pH neutro, a diferencia de ciertos métodos físicos o químicos que exigen calentamiento prolongado, irradiación o condiciones de alta o baja presión[8,11].

No obstante, la síntesis verde también presenta desafíos significativos. Una de las limitaciones es el control de la morfología y tamaño de las NPs. Mientras que en métodos convencionales es posible modular estos parámetros variando las condiciones del proceso, en la síntesis verde la variabilidad intrínseca de los extractos biológicos puede dar lugar a distribuciones de tamaño más amplias[8,15]. Otro reto significativo para considerar es la escalabilidad a nivel industrial, lo cual se requiere para el desarrollo de aplicaciones comerciales[15].

Mecanismos de acción antimicrobiana

A lo largo del tiempo, las fuerzas continuas de presión selectiva de los diferentes fármacos han promovido la presencia de microrganismos que han desarrollado diversos mecanismos de resistencia a estructuras químicas que han conducido a la generación de resistencia a múltiples fármacos (MDR), tales como: nuevas proteínas de unión a fármacos como la penicilina (PBP); mecanismos enzimáticos de modificación química de fármacos; dianas farmacológicas productos de mutaciones; mayor expresión de proteínas de las bombas de eflujo y alteraciones en la permeabilidad membranal[3]. De tal forma que se han hecho algunas estimaciones, como las realizadas por Francisco Saynes Marín, presidente de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, calculando que la falta de control a este problema, probablemente para el año 2050 mueran hasta 10 millones de personas por la falta de respuesta a los antibióticos que actualmente se manejan[1].

Tabla 1. Comparación general entre métodos convencionales y síntesis verde de nanopartículas[15].

Aspecto	Síntesis convencional	Síntesis verde
Energía	Alto consumo energético en técnicas físicas (molienda, litografía).	Menor consumo energético gracias a condiciones más suaves.
Impacto ambiental	Uso de precursores químicos tóxicos y generación de residuos peligrosos.	Uso de agentes naturales (extractos vegetales), reduciendo la toxicidad y los residuos.
Control de morfología	Alta precisión en métodos como sol-gel e hidrotermal.	Precisión moderada, aunque mejorada con técnicas avanzadas.
Costo	Generalmente elevado debido a equipos sofisticados y precursores específicos.	Costo más bajo al emplear materiales renovables y reducir el uso de equipos costosos.
Aplicaciones	Ideal para dispositivos electrónicos, sensores, y materiales catalíticos avanzados.	Enfocado en aplicaciones biomédicas, ambientales y catalíticas sostenibles.
Limitaciones	Alta complejidad técnica y riesgo de defectos estructurales en técnicas *top-down*.	Desafíos en escalabilidad y uniformidad.

No obstante, las nanopartículas pueden exhibir varios mecanismos de acción simultáneamente frente a microorganismos patógenos, lo que permite aumentar su efectividad, incluso contra bacterias resistentes a antibióticos. A diferencia de la mayoría de los antibióticos tradicionales, que suelen actuar sobre un único blanco biológico, las NPs pueden dañar simultáneamente diversas estructuras y funciones celulares bacterianas. Entre los mecanismos antimicrobianos más estudiados de las nanopartículas se destacan los siguientes:

Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) es uno de los mecanismos fundamentales mediante el cual las NPs promueven estados de estrés oxidante, el cual induce daños oxidativos sobre macromoléculas de los microorganismos[3]. Muchas nanopartículas metálicas (p. ej., Ag, Cu, ZnO, CuO, TiO_2) pueden catalizar reacciones químicas productoras de radicales libres y peróxidos en presencia de oxígeno y humedad[11,19,20]. Entre las ROS generadas típicamente se incluyen el anión superóxido (O_2–), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo (·OH) e incluso oxígeno singlete. Estas especies oxidantes atacan componentes esenciales de la célula, como los lípidos que forman la membrana celular, provocando peroxidación lipídica. Por otro lado, estas ROS oxidan proteínas activando o inactivando enzimas y adicionalmente pueden causar aductos oxidativos como el 8-OHdG y/o rupturas en el ADN, así como la promoción de eventos epigenéticos[11,20]. El resultado de estas alteraciones moleculares es un daño celular generalizado que compromete la viabilidad celular. Por ejemplo, se ha observado que nanopartículas de ZnO bajo iluminación UV generan ROS en el medio, contribuyendo a la muerte de *E. coli* y *S. aureus*[21]. En particular, se ha observado que las nanopartículas de cobre (Cu NP) y de plata (Ag NP) son muy eficientes induciendo estrés oxidante, pues los iones Cu^{2+} y Ag^{+} en la superficie de la nanopartícula pueden participar en reacciones, que amplifican la generación de radicales hidroxilos altamente tóxicos[20]. Adicionalmente, se ha reportado que las nanopartículas de CuO pueden producir las cuatro principales ROS, generando múltiples reacciones oxidativas simultáneas que comprometen la viabilidad bacteriana[11,20].

Interacción y disrupción de la membrana celular

Las nanopartículas metálicas suelen portar cargas eléctricas en su superficie, ya sea por adsorción de iones o por los recubrimientos. En medio acuoso, es común que AgNPs o CuNPs presenten carga positiva neta, lo que favorece su atracción electrostática con las membranas bacterianas, las cuales son en gran parte negativamente cargadas debido a fosfolípidos y lipopolisacáridos en su envoltura, así como proteínas y ADN[22]. Esta unión inicial de las NPs a la superficie celular puede alterar la integridad de la membrana, debido a que la interacción electrostática y química entre las nanopartículas y los componentes lipídicos o proteicos provoca perturbaciones en la estructura y estabilidad de la bicapa lipídica[11]. Se ha observado que altas concentraciones de AgNPs y las NPs de óxidos metálicos provocan cambios en la morfología de la membrana bacteriana, llegando a generar poros y, por lo tanto, aumentando su permeabilidad[11,22]. Como consecuencia, la bacteria pierde el control de su homeostasis, provocando fuga de componentes intracelulares vitales como iones K^{+}, proteínas, adenosín trifosfato (ATP) u otros elementos vitales y facilitando la entrada de las propias nanopartículas o de agentes externos que en conjunto promueven la lisis celular. Del mismo modo, nanopartículas de óxido de zinc y óxido de cobre, por su pequeña dimensión, pueden incrustarse en la pared celular y en la membrana bacteriana, generando tensiones mecánicas y defectos en su estructura[11]. Una vez comprometida la integridad de la membrana, el equilibrio osmótico de la bacteria se pierde provocando también la lisis celular[15]. La eficacia con la que se presenta este mecanismo depende del tamaño y composición de las NPs, observándose que partículas con tamaños menores a 10 nm pueden atravesar parcialmente la pared bacteriana y alojarse en la membrana celular, ocasionando daños mayores[11].

Liberación de iones metálicos tóxicos

Otro mecanismo consiste en la disolución iónica de las nanopartículas metálicas en el medio bacteriano. Muchos metales, como la plata y el cobre, ejercen toxicidad microbiana en su forma iónica, las nanopartículas de estos metales pueden actuar como depósito de iones que se liberan gradualmente en el entorno bacteriano[19]. Por ejemplo, en medio acuoso y condiciones oxidantes, las NPs liberan iones que penetran en la bacteria a través de canales de membrana o por los defectos generados, e interfieren con múltiples procesos celulares. Un solo tipo de ion metálico puede tener múltiples efectos nocivos sobre las bacterias, por ejemplo, pueden ejercer mecanismos de toxicidad afectando diferentes tipos de biomoléculas o estructuras celulares específicas como proteínas, ADN, lípidos de membrana, entre otros. También se ha observado que los iones se pueden unir mediante interacciones químicas específicas, como enlaces de coordinación o interacciones electrostáticas fuertes, con las bases nitrogenadas y grupos fosfato del ADN, provocando la desestabilización de la doble hélice e inhibiendo su replicación y transcripción, afectando así también los procesos de traducción, por lo tanto, de síntesis proteica[11].

Daño a proteínas y enzimas bacterianas

Las nanopartículas metálicas y sus iones también atacan directamente las proteínas dentro de la célula. Muchas enzimas esenciales poseen residuos de cisteína con grupos tiol (-SH) en sus sitios activos, las NPs tienen afinidad a estos grupos funcionales, formando enlaces que pueden alterar la estructura y función, incluso desnaturalizan las proteínas[11]. Esta interacción conduce a la inhibición de numerosas enzimas bacterianas, desde aquellas involucradas en la replicación del ADN, hasta enzimas metabólicas. Por ejemplo, se ha documentado que las AgNPs inactivan enzimas de la cadena respiratoria bacteriana al unirse a sus cofactores tiol y de metales, bloqueando la producción de ATP[23,25]. Adicionalmente, la generación de ROS inducida por las NPs puede causar oxidación irreversible de uni-

dades aminoácidos en proteínas bacterianas, por ejemplo, formación de carbonilos y oxidación de grupos aromáticos, marcándolas para degradación[11,23].

Interferencia con el material genético (ADN) y sistemas de señalización

Otro mecanismo de daño ocurre cuando las nanopartículas logran interactuar con el ADN bacteriano, comprometiendo la replicación y la expresión génica. Los iones liberados presentan afinidad por las bases del ADN y los grupos fosfato, pudiendo causar la formación de enlaces entrecruzados o roturas de cadena sencilla o en ambas hebras de la doble hélice[26]. Esto impide que la bacteria pueda duplicar su ADN correctamente o transcribir los genes necesarios, deteniendo su proliferación[11,23]. Estudios proteómicos han revelado además que la exposición a nanopartículas de plata provoca la desfosforilación de proteínas involucradas en rutas de señalización bacteriana[27]. En *E. coli*, se observó que ciertas proteínas fosfotransferasas y cinasas reguladoras perdieron sus fosfatos tras el tratamiento con AgNPs, lo que sugiere que la plata interfiere con cascadas de señalización celular que podrían ser necesarias para diversos procesos celulares, como responder al estrés o continuar con el ciclo celular[27]. En consecuencia, las células bacterianas tratadas con NPs quedan comprometidas a nivel regulatorio, incapaces de activar mecanismos de defensa o de reparación de daño. La síntesis de ADN, ARN y proteínas se ve drásticamente afectada.

En conjunto, los mecanismos anteriores confieren a las nanopartículas una mayor actividad antimicrobiana, dado que se promueve la acción combinada de daño oxidativo, daño físico y bioquímico, lo cual es mucho más difícil de contrarrestar para una bacteria en comparación con el efecto unidimensional de un antibiótico convencional.

Comparación de nanopartículas antimicrobianas con antibióticos convencionales

En la búsqueda de nuevas estrategias antimicrobianas, las nanopartículas metálicas destacan por sus mecanismos de acción únicos y diferenciados frente a los antibióticos convencionales. Dado que estos nanomateriales pueden atacar simultáneamente múltiples objetivos dentro del microorganismo, su aplicación podría representar una solución efectiva contra cepas resistentes a fármacos tradicionales. Por ello, resulta importante realizar una comparación directa entre las nanopartículas con aplicaciones antimicrobianas y los antibióticos convencionales, identificando sus fortalezas, limitaciones y posibilidades de aplicación clínica o ambiental.

Espectro de acción amplio vs. específico

Los antibióticos suelen tener un espectro de acción definido, actuando principalmente contra bacterias Gram positivas o Gram negativas, o incluso contra géneros específicos. Por ejemplo, la vancomicina es efectiva contra Gram positivas pero inútil contra Gram negativas debido a su incapacidad de atravesar la membrana externa de estas últimas. En contraste, las nanopartículas metálicas típicamente poseen un espectro mucho más amplio, por ejemplo, las AgNPs, han demostrado actividad bactericida tanto contra *E. coli* (Gram −) como contra *S. aureus* (Gram +), así como contra hongos tipo Candida y virus envueltos[28]. Este amplio espectro de las NPs se debe a que sus mecanismos de acción, principalmente generando ROS, interacción con la membrana y liberación de iones, pueden actuar con independencia de las rutas metabólicas particulares de un microorganismo. Así, una misma NP puede inactivar una gama diversa de patógenos, lo cual es ventajoso en infecciones polimicrobianas. En aplicaciones prácticas de desinfección, esta versatilidad significa que un recubrimiento con NPs en una superficie puede atacar bacterias, mohos e, incluso, virus simultáneamente, algo que requeriría múltiples agentes químicos diferentes en el caso de desinfectantes tradicionales.

Propensión a la resistencia bacteriana

La resistencia a antibióticos se desarrolla cuando las bacterias adquieren mutaciones o genes que neutralizan el fármaco, por ejemplo, enzimas que pueden inactivarlos, mayor expresión de bombas de eflujo, alteraciones estructurales de dianas moleculares, entre otros. Este es un problema crítico con antibióticos de blanco único, por ejemplo, muchas bacterias Gram negativas han desarrollado enzimas β-lactamasas que hidrolizan el anillo β-lactámico de penicilinas y cefalosporinas, inactivándolas. En cambio, con las nanopartículas la generación de resistencia bacteriana es mucho menos frecuente y probable[29]. Dado que las NPs infligen diferentes tipos de daño simultáneamente, sería necesario que la bacteria adquiriera varias adaptaciones al mismo tiempo para sobrevivir, por ejemplo, mejorar sus mecanismos antioxidantes, reforzar su pared celular y bombear iones metálicos fuera de la célula, todo de forma simultánea, lo cual es muy poco probable. Si bien se han reportado algunos casos de bacterias con tolerancia aumentada tras exposiciones repetidas a metales pesados, la probabilidad y ritmo de aparición de resistencia a NPs es significativamente menor que para los antibióticos convencionales[29]. Además, muchas adaptaciones contra metales conllevan un coste biológico alto para la bacteria, lo que limita su propagación en ausencia del estrés. En resumen, las nanopartículas ofrecen una solución más duradera en el tiempo, con menor riesgo de volverse ineficaces por resistencia adquirida, un punto crucial para hacer frente a la aparición de las super bacterias.

Mecanismo de acción múltiple vs. específico

Relacionado con lo anterior, está la diferencia en número de dianas. Un antibiótico clásico suele tener una única diana molecular principal, por ejemplo, la rifampicina se une a la ARN polimerasa, impidiendo la transcripción, o las fluoroquinolonas que inhiben enzimas de la replicación de ADN. Esto implica que una simple mutación, p. ej., una alte-ración en la enzima puede conferir resistencia. Por el contrario, las nanopartículas ejercen un ataque multimodal, causando estrés oxidante y simultáneamente dañando la membrana, proteínas y el ADN[18-20].

Este mecanismo dificulta sobremanera que la bacteria encuentre una estrategia de defensa eficaz. Incluso aunque mutara para sobre producir antioxidantes y contrarrestar las ROS, seguiría quedando vulnerable al daño físico en membranas, proteínas, al propio ADN o al efecto iónico. En términos terapéuticos, este mecanismo múltiple se traduce en una tasa de eliminación bacteriana más elevada y rápida, reduciendo la población superviviente que podría repoblar o incluso desarrollar resistencia[29].

Posible sinergia con antibióticos

Otra ventaja de las nanopartículas es que pueden emplearse en combinación con antibióticos convencionales para potenciar el efecto combinado global. Diversos trabajos han reportado interacciones aditivas o sinérgicas entre AgNPs y antibióticos, por ejemplo, la combinación de AgNPs con penicilina, clindamicina o vancomicina logra inhibir cepas de *S. aureus* resistentes a dichos antibióticos por separado[30]. Las nanopartículas pueden aumentar la permeabilidad celular, facilitando la entrada del antibiótico, o pueden inhibir mecanismos de resistencia, restaurando la sensibilidad de la bacteria al fármaco[30]. Un caso notable mostró que al usar AgNPs junto con aminoglucósidos, redujo la concentración mínima inhibitoria del antibiótico hasta 30 veces frente a cepas Gram (–) multirresistentes[30]. Esta estrategia de conjunto permite revalorizar antibióticos que habían perdido eficacia, prolongando su vida clínica útil.

En síntesis, las nanopartículas antimicrobianas presentan ventajas significativas sobre los antibióticos tradicionales en cuanto a amplitud de acción, menor propensión a inducir resistencias o posibilidades de sinergia. Esto no implica que reemplacen por completo a los antibióticos, los cuales siguen siendo insustituibles en muchos contextos, pero sí pueden integrarse como herramientas complementarias o alternativas en escenarios donde los antibióticos han perdido eficacia, particularmente con cepas resistentes.

Nanopartículas más utilizadas en procesos de desinfección

En la actualidad, diversas nanopartículas metálicas han demostrado efectividad en procesos antimicrobianos y de desinfección. A continuación, se describen algunos de los nanomateriales más destacados y ampliamente empleados en procesos de desinfección, resaltando sus mecanismos antimicrobianos y aplicaciones prácticas.

Nanopartículas de óxido de zinc

Son conocidas por su elevada estabilidad química y su eficacia antimicrobiana de amplio espectro. El ZnO nanométrico puede destruir bacterias, tanto Gram positivas como Gram negativas, mediante la generación de ROS, especialmente bajo luz UV, y la liberación de iones Zn^{2+}. Gracias a estas propiedades, las NPs de ZnO se han incorporado en tejidos y textiles con propiedades antibacterianos, así como en recubrimientos poliméricos para superficies de hospitales[5,15]. Por ejemplo, se han desarrollado telas de algodón recubiertas con nanopartículas de ZnO que previenen el crecimiento de *S. aureus* y *E. coli*, manteniendo propiedades antimicrobianas incluso tras varios ciclos de lavado. Asimismo, pinturas con dopaje de ZnO se emplean para recubrir paredes y equipos, confiriéndoles acción desinfectante prolongada[15,18].

Nanopartículas de plata

Las AgNPs son capaces de eliminar bacterias a concentraciones del orden de pocos microgramos por mililitro[4]. En el sector salud, esto ha llevado a su amplia aplicación en dispositivos médicos y productos sanitarios. Por ejemplo, apósitos y vendajes para heridas con nanopartículas de plata aceleran la cicatrización al impedir infecciones locales[31], catéteres, válvulas y prótesis recubiertos con AgNPs reducen significativamente las infecciones asociadas a biomateriales, sin presentar la citotoxicidad que tendría la plata iónica a altas dosis. Incluso se han incorporado nanopartículas de plata en envases y superficies de refrigeradores para evitar la proliferación de microbios en alimentos.

Nanopartículas de óxido de cobre

Las nanopartículas de CuO potencian este efecto antimicrobiano al aportar mayor superficie reactiva. Se han implementado recubrimientos con NPs de CuO en superficies auto desinfectantes de hospitales, transporte público y edificios concurridos[11,32]. Por ejemplo, manijas de puerta, barandales y mesas tratados con pinturas que contienen nanopartículas de cobre que pueden reducir drásticamente la carga bacteriana entre limpiezas regulares. Estudios han demostrado que superficies con CuO-NPs inactivan > 99.9% de *E. coli*, *S. aureus* y virus como norovirus en 1 o 2 horas[32]. Esto es especialmente útil para frenar la transmisión de patógenos en entornos de alto tráfico, donde la higiene constante es un reto, como en hospitales.

Nanopartículas de dióxido de titanio

Destacan por su capacidad foto-catalítica bajo iluminación UV. Estas NPs generan radicales libres capaces de degradar materia orgánica y microorganismos[33]. Asimismo, se investigan filtros de aire y agua con TiO_2 nanoestructurado, al pasar el fluido a través del filtro iluminado, las bacterias y compuestos orgánicos son destruidos por oxidación avanzada[33].

Nanopartículas de oro (Au-NPs)

Las nanopartículas de oro (Au-NPs) destacan por su amplio espectro de actividad antimicrobiana, atribuida principalmente a su estabilidad coloidal y a la facilidad con que puede ser modificada su superficie. Diversos estudios han demostrado que su eficacia antibacteriana depende estrechamente del tamaño, dispersión y modificaciones superficiales, aspectos controlables mediante ajustes específicos en las condiciones de síntesis. Además, las Au-NPs presentan capacidad para generar especies reactivas de oxígeno, lo cual contribuye significativamente a su efecto bactericida, afectando componentes vitales celulares. Por estas razones, las Au-NPs son consideradas prometedoras alternativas para combatir bacterias resistentes a antibióticos convencionales[34].

Aplicaciones antimicrobianas de las nanopartículas

Las propiedades únicas de las nanopartículas han propiciado un abanico amplio de aplicaciones prácticas en sectores como la medicina, la industria alimentaria, el tratamiento de agua y la higiene ambiental. Entre las aplicaciones más comunes se tienen las siguientes:

Recubrimientos antibacterianos en entornos hospitalarios

Como se mencionó, una estrategia para reducir las infecciones nosocomiales (adquiridas en hospitales), es implementar superficies intrínsecamente antibacterianas. En este ámbito, pinturas y lacas con nanopartículas de plata o cobre se aplican sobre paredes, techos y mobiliario clínico para crear entornos adversos a los patógenos. Equipos médicos críticos, como incubadoras, carros de curación o monitores, pueden recubrirse con películas delgadas que liberan iones plata, manteniéndolos esterilizados entre cada uso[5,31].

Desinfección de espacios públicos y superficies de alto tráfico

Fuera del ámbito clínico, las nanopartículas también pueden aplicarse para mantener la higiene en espacios con alta afluencia de personas. Por ejemplo, en sistemas de transporte público donde se integran recubrimientos enriquecidos con NPs, es posible eliminar de forma continua los microorganismos depositados por los usuarios sobre superficies de contacto frecuente (fómites). Estos fómites que se definen como objetos inanimados capaces de transmitir agentes infecciosos, representan un riesgo importante en la propagación de enfermedades contagiosas. El uso de nanopartículas en estas superficies permite reducir eficazmente dicha transmisión[32].

Tratamiento y purificación de agua

La falta de agua potable segura y las infecciones por agua contaminada son problemas graves en muchas regiones. Las nanopartículas antimicrobianas ofrecen métodos innovadores para la desinfección de agua sin necesidad de grandes infraestructuras, por ejemplo, el uso de filtros impregnados con NPs. Asimismo, sistemas de fotocatálisis permiten degradar agentes biológicos resistentes a desinfectantes tradicionales, o ciertos virus[33].

Posibles efectos perjudiciales de las nanopartículas antimicrobianas

Diversos estudios han señalado que, a pesar de su efectividad antimicrobiana, las nanopartículas metálicas pueden ejercer efectos tóxicos en sistemas biológicos. En modelos celulares, la exposición a NPs de plata, óxido de zinc o dióxido de titanio provoca estrés oxidativo, daño en el ADN, apoptosis, muerte celular y respuestas inflamatorias[35]. En organismos vivos, los estudios de biodistribución han evidenciado que las NPs pueden acumularse en órganos vitales (p. ej., hígado, bazo, cerebro), lo cual sugiere un potencial de bioacumulación y toxicidad sistémica a largo plazo[36]. A nivel celular, la internalización de estas nanoestructuras depende en gran medida de sus características fisicoquímicas (tamaño, dosis y recubrimiento superficial)[36], lo que determina la magnitud de sus efectos biológicos adversos.

La liberación inadvertida de NPs antimicrobianas al ambiente es otra preocupación importante. En aplicaciones de desinfección de superficies o tratamiento de agua, estas nanopartículas pueden dispersarse hacia suelos y cuerpos acuáticos, ya sea por lixiviación desde recubrimientos o mediante efluentes, con el consiguiente riesgo de ecotoxicidad para organismos no objetivo[37]. Se ha descrito que las NPs metálicas liberan iones metálicos tóxicos, p. ej., Ag^+, que afectan a múltiples niveles tróficos, alterando la microbiota y la fauna acuática. Además, exhiben alta persistencia en el medio, estudios en entornos acuáticos han demostrado que una fracción significativa de nanopartículas de plata permanece suspendida durante semanas[38], lo que favorece su acumulación y prolonga sus efectos potencialmente dañinos en los ecosistemas. Estos hallazgos resaltan la necesidad de evaluar cuidadosamente los riesgos y establecer directrices para el uso seguro de las NPs en aplicaciones de salud pública y ambientales.

Conclusiones

La resistencia bacteriana representa una problemática crítica que requiere de soluciones innovadoras y sostenibles. En este contexto, las nanopartículas con propiedades antimicrobianas emergen como alternativas efectivas y prometedoras, debido a que poseen múltiples mecanismos de acción, los cuales aparecen de forma simultánea, tales como generación de ROS, daño estructural a las membranas celulares, liberación controlada de iones metálicos tóxicos e interferencia directa con proteínas y ácidos nucleicos bacterianos. Esta acción combinada confiere una notable capacidad bactericida y reduce significativamente la posibilidad de desarrollo de resistencia por parte de las bacterias.

Asimismo, las nanopartículas han evidenciado su capacidad para combatir eficazmente cepas bacterianas resistentes a múltiples antibióticos, planteando una estrategia complementaria frente a infecciones difíciles de controlar. La posibilidad de combinar estas nanopartículas con antibióticos convencionales también mostró efectos aditivos y/o sinérgicos notables, lo que podría revitalizar la eficacia de medicamentos actualmente limitados por resistencias bacterianas.

Finalmente, estas nanopartículas antimicrobianas tienen un amplio potencial para aplicaciones prácticas que ya están demostrando impacto en diversos contextos reales. Su uso en recubrimientos antimicrobianos para instalaciones hospitalarias y espacios públicos ha mostrado ser efectivo para reducir la carga bacteriana. En tratamientos de agua potable, estas nanopartículas ofrecen alternativas eficientes para eliminar patógenos resistentes. En el ámbito clínico, contribuyen a prevenir infecciones asociadas a dispositivos médicos y favorecen procesos mejorados de cicatrización de heridas.

De esta forma, las nanopartículas antimicrobianas representan

una solución innovadora ante la creciente amenaza de resistencia bacteriana, con amplio potencial para integrarse en las estrategias actuales y futuras de control de infecciones.

No obstante, como ocurre con cualquier tecnología emergente, el uso extendido de nanopartículas antimicrobianas también plantea ciertos retos. Diversos estudios han señalado la necesidad de evaluar sus posibles efectos adversos en la salud humana y en el medio ambiente, particularmente en relación con su dispersión, acumulación y toxicidad a largo plazo. Por tanto, se vuelve indispensable continuar con investigaciones que permitan garantizar su aplicación segura y responsable.

Referencias

1. https://enbreve.mx/resistencia-bacteriana-una-amenaza-global-que-podria-causar-10-millones-de-muertes-en-2050/ Acceso: 29/04/2025
2. J O'Neill. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Wellcome Trust. Reino Unido (2016). https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
3. B Aslam, W Wang, MI Arshad, M Khurshid, S Muzammil, MH Rasool *et al.* Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infect. Drug Resist., 11**, 1645–1658 (2018).
4. M Rai, A Yadav, A Gade. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. **Biotechnology Advances**, **27**, 76–83 (2009).
5. N Jones, B Ray, KT Ranjit, AC Manna. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. **FEMS Microbiology Letters, 279,** 71–76 (2008).
6. A Azam, AS Ahmed, M Oves, MS Khan, SS Habib, A Memic. Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study. **International Journal of Nanomedicine, 7,** 6003–6009 (2012).
7. RY Pelgrift, AJ Friedman. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. **Advanced Drug Delivery Reviews, 65**, 1803–1815 (2013).
8. AK. Mittal, Y Chisti, UC Banerjee. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. **Biotechnology Advances, 31,** 346–356 (2013).
9. A Poaquiza, L Toapanta, GA Criollo, JÁ Velasco, VÁ Aguirre, C Caiza-Valencia *et al.* Síntesis verde y caracterización de nanopartículas de plata estabilizadas con un polímero biodegradable para aplicaciones agrícolas en el control sostenible de plagas y enfermedades. **Bionatura Journal, 8,** article number N8-2024.01.04.23 (2024).
10. KA Altammar. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. **Frontiers in Microbiology, 14,** article number 1155622 (2023).
11. AR. Vázquez-Olmos, AL Vega-Jiménez, B Paz-Díaz. Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanostructurados. **Mundo Nano, 11,** 29-44 (2018).
12. R Pérez, M Fernández, C Potel, R Carballo, S Pérez, M Boutinguiza *et al.* Silver nanoparticles produced by laser ablation and re-irradiation are effective preventing peri-implantitis multispecies biofilm formation. **International Journal of Molecular Sciences, 23**, article number 12027 (2022).
13. S Oopath, J Martins, A Kakarla, S Petrovski, I Kong, A Baji. Antibacterial hierarchical surface fabricated using nanoimprint lithography. **Journal of Applied Polymer Science, 141,** article number e55392 (2024).
14. C Quintero, N Acevedo, J Zapata, L Botero, J Quintero, D Zárate *et al.* Optimization of silver nanoparticle synthesis by chemical reduction and evaluation of its antimicrobial and toxic activity. **Biomaterials Research, 23,** 23–27 (2019).
15. D Díaz. Síntesis verde de óxidos semiconductores y sus diversas aplicaciones. Tesis de Maestría, Universidad Veracruzana, Boca del Río, Veracruz (2025).
16. J Song, B Kim. Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant leaf extracts. **Bioprocess and Biosystems Engineering, 32,** 79–84 (2009).
17. S Chandran, M Chaudhary, R Pasricha, A Ahmad, M Sastry. Synthesis of gold nanotriangles and silver nanoparticles using Aloe vera plant extract. **Biotechnology Progress, 22,** 577–583 (2006).
18. J Xu, Y Huang, L Zhang, N Abbes, A Al-Dhahebi, M Johan. A review of the green synthesis of ZnO nanoparticles using plant extracts and their prospects for application in antibacterial textiles. **Journal of Engineered Fibers and Fabrics, 16,** 1–14 (2021).
19. K Raghupathi, R Koodali, A Manna. Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles. **Langmuir, 27,** 4020–4028 (2011).
20. T Dakal, A Kumar, R Majumdar, V Yadav. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. **Frontiers in Microbiology, 7,** article number 1831 (2016).
21. Y Xie, Y He, P Irwin, T Jin, X Shi. Antibacterial activity and mechanism of action of zinc oxide nanoparticles against Campylobacter jejuni**. Applied and Environmental Microbiology, 77,** 2325–2331 (2011).
22. Y Slavin, J Asnis, U Häfeli, H Bach. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity. **Journal of Nanobiotechnology, 15,** article number 65 (2017).
23. B. Paz Díaz. Estudio de las propiedades bactericidas de nanopartículas de CuO, ZnO, $CuFe_2O_4$ y $ZnFe_2O_4$. Tesis doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Ciudad de México, (2022).
24. R Vázquez, A Huerta. Nanomateriales con actividad microbicida: una alternativa al uso de antibióticos. **Mundo Nano, 7,** 37–47 (2014).
25. JA Lemire, JJ Harrison, RJ Turner. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. **Nature Reviews Microbiology, 11**, 371–384 (2013).
26. Q Feng, J Wu, G Chen, F Cui, T Kim, J Kim *et al.* A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. **Journal of Biomedical Materials Research, 52,** 662–668 (2000).
27. C Lok, C Ho, R Chen, Q He, W Yu, H Sun *et al.* Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles.

Journal of Proteome Research, 5, 916–924 (2006).

28. G Franci, A Falanga, S Galdiero, L Palomba, M Rai, G Morelli *et al*. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. **Molecules, 20,** 8856–8874 (2015).
29. A Huh, Y Kwon. Nanoantibiotics: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. **Journal of Controlled Release, 156,** 128–145 (2011).
30. A Fayaz, K Balaji, M Girilal, R Yadav, P Kalaichelvan, R Venkatesan *et al*. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 6,** 103–109 (2010).
31. S Naqvi, U Kiran, M Ali, A Jamal, A Hameed, S Ahmed *et al*. Combined efficacy of biologically synthesized silver nanoparticles and different antibiotics against multidrug-resistant bacteria. **International Journal of Nanomedicine**, 3187–3195 (2013).
32. G Grass, C Rensing, M Solioz. Metallic copper as an antimicrobial surface. **Applied and Environmental Microbiology, 77,** 1541–1547 (2011).
33. H A Foster, IB Ditta, S Varghese, A Steele. Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity. **Applied Microbiology and Biotechnology, 90,** 1847–1868 (2011).
34. X Gu, Z Xu, L Gu, H Xu, F Han, B Chen, X Pan. Preparation and antibacterial properties of gold nanoparticles: a review. **Environmental Chemistry Letters, 19**, 167–187 (2021).
35. EA Kumah, RD Fopa, S Harati, P Boadu, FV Zohoori, T Pak. Human and environmental impacts of nanoparticles: a scoping review of the current literature. **BMC Public Health, 23,** article number 1059 (2023).
36. Z Ferdous, A Nemmar. Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure. **International Journal of Molecular Sciences, 21,** article number 2375 (2020).
37. M Reyes, BO Ortega, M Chan, C Granados, JC Camacho, JE Pereañez, C Gaylarde. Antimicrobial engineered nanoparticles in the built cultural heritage context and their ecotoxicological impact on animals and plants: a brief review. **Heritage Science, 6,** article number 52 (2018).
38. S Rao, X Gao, S Ghoshal. Characterization of the fate of primary and re-precipitated silver nanoparticles in lake water model systems. **Frontiers in Environmental Chemistry, 6,** article number 1511440 (2025).