

Ciencias Multidisciplinarias

Proceedings T-IV

TREJO-MACOTELO, Francisco Rafael

Coordinador

ECORFAN®

Coordinador

TREJO-MACOTELA, Francisco Rafael

Editor en Jefe

VARGAS-DELGADO, Oscar. PhD

Directora Ejecutiva

RAMOS-ESCAMILLA, María. PhD

Director Editorial

PERALTA-CASTRO, Enrique. MsC

Diseñador Web

ESCAMILLA-BOUCHAN, Imelda. PhD

Diagramador Web

LUNA-SOTO, Vladimir. PhD

Asistente Editorial

TREJO-RAMOS, Iván. BsC

Traductor

DÍAZ-OCAMPO, Javier. BsC

Filóloga

RAMOS-ARANCIBIA, Alejandra. BsC

ISBN: 978-607-8695-39-3

Sello Editorial ECORFAN: 607-8534

Número de Control PCM: 2020-12

Clasificación PCM (2020): 071220-0101

©ECORFAN-México, S.C.

Ninguna parte de este escrito amparado por la Ley Federal de Derechos de Autor, podrá ser reproducida, transmitida o utilizada en cualquier forma o medio, ya sea gráfico, electrónico o mecánico, incluyendo, pero sin limitarse a lo siguiente: Citas en artículos y comentarios bibliográficos, de compilación de datos periodísticos radiofónicos o electrónicos. Para los efectos de los artículos 13, 162,163 fracción I, 164 fracción I, 168, 169,209 fracción III y demás relativos de la Ley Federal de Derechos de Autor. Violaciones: Ser obligado al procesamiento bajo ley de copyright mexicana. El uso de nombres descriptivos generales, de nombres registrados, de marcas registradas, en esta publicación no implican, uniformemente en ausencia de una declaración específica, que tales nombres son exentos del protector relevante en leyes y regulaciones de México y por lo tanto libre para el uso general de la comunidad científica internacional. PCM es parte de los medios de ECORFAN-México, S.C, E: 94-443.F:008-(www.ecorfan.org).

Proceedings

Definición de Proceedings

Objetivos Científicos

Apoyar a la Comunidad Científica Internacional en su producción escrita de Ciencia, Tecnología en Innovación en las Áreas de investigación CONACYT y PRODEP respectivamente, en las Subdisciplinas: Administración de Empresas Turísticas-Administración de Instituciones de la Salud-Administración y Evaluación de Proyectos-Agricultura Sustentable y Protegida-Agroalimentos-Agrobiotecnología-Agroforestal-Agroindustrial-Agronomía-Agrotecnología-Antropología-Arqueología-Arquitectura-Arte y Diseño-Biología-Biología Marina y Manejo de Cuencas-Biomédica-Biotecnología-Botánica-Cardiología - Ciencias de la Comunicación -Ciencias de la Tierra-Ciencias Empresariales-Ciencias y Tecnología de Alimentos-Cirujano Dentista-Contaduría-Criminalística y Ciencias Periciales-Derecho Civil-Derecho Fiscal-Derechos Humanos-Desarrollo de Negocios-Diabetes-Diseño gráfico-Diseño y Moda Industrial-Econometría-Educación Física y Ciencia del Deporte-Educación y Docencia Electrónica y Telecomunicaciones-Energías Renovables-Enfermería-Farmacobiología-Finanzas-Genómica Alimentaria-Geociencias-Gerontología-Gestión de PyMES-Gestión Urbana-Humanidades-Industrias Alimentarias-Informática Administrativa-Ingeniería Aeronáutica-Ingeniería Bioquímica-Ingeniería de Petróleos-Ingeniería en Agronegocios-Ingeniería Forestal-Ingeniería Industrial-Ingeniería Química-Innovación Sustentable Agrícola-Lengua y Cultura-Logística y Transporte-Mantenimiento Industrial-Mantenimiento Petrolero-Manufactura Aeronáutica-Matemáticas Aplicadas-Mecánica Automotriz-Mecatrónica-Medicina-Mercadotecnia-Metrología Industrial-Minería-Nanotecnología-Nefrología-Negocios Internacionales-Nutrición-Pediatría-Procesos Industriales-Química Industrial-Quiropráctica -Recursos Naturales-Robótica-Seguridad Industrial y Ecología-Seguridad Pública y Ciencias Forenses-Seguridad y Automatización Industrial-Sistemas Automotrices-Sistemas Computacionales-Sistemas de Calidad-Sistemas de Producción Agropecuarios-Sociología-Tecnología Ambiental-Tecnología Farmacéutica-Tecnologías Bioalimentarias-Tecnologías de la Información-Tecnologías de la información y comunicación-Tecnologías de Manufactura-Telemática-Terapia Física-Topográfica e Hidrología-Turismo y Zootecnia.

ECORFAN-Mexico S.C es una Empresa Científica y Tecnológica en aporte a la formación del Recurso Humano enfocado a la continuidad en el análisis crítico de Investigación Internacional y está adscrita al RENIECYT de CONACYT con número 1702902, su compromiso es difundir las investigaciones y aportaciones de la Comunidad Científica Internacional, de instituciones académicas, organismos y entidades de los sectores público y privado y contribuir a la vinculación de los investigadores que realizan actividades científicas, desarrollos tecnológicos y de formación de recursos humanos especializados con los gobiernos, empresas y organizaciones sociales.

Alentar la interlocución de la Comunidad Científica Internacional con otros centros de estudio de México y del exterior y promover una amplia incorporación de académicos, especialistas e investigadores a la publicación Seriada en Nichos de Ciencia de Universidades Autónomas - Universidades Públicas Estatales - IES Federales - Universidades Politécnicas - Universidades Tecnológicas - Institutos Tecnológicos Federales - Escuelas Normales - Institutos Tecnológicos Descentralizados - Universidades Interculturales - Consejos de CyT - Centros de Investigación CONACYT.

Alcances, Cobertura y Audiencia

Proceedings es un Producto editado por ECORFAN-Mexico S.C en su Holding con repositorio en México, es una publicación científica arbitrada e indizada. Admite una amplia gama de contenidos que son evaluados por pares académicos por el método de Doble-Ciego, en torno a temas relacionados con la teoría y práctica de las Área de investigación CONACYT y PRODEP respectivamente con enfoques y perspectivas diversos, que contribuyan a la difusión del desarrollo de la Ciencia la Tecnología e Innovación que permitan las argumentaciones relacionadas con la toma de decisiones e incidir en la formulación de las políticas internacionales en el Campo de las Ciencias. El horizonte editorial de ECORFAN-Mexico® se extiende más allá de la academia e integra otros segmentos de investigación y análisis ajenos a ese ámbito, siempre y cuando cumplan con los requisitos de rigor argumentativo y científico, además de abordar temas de interés general y actual de la Sociedad Científica Internacional.

Consejo Editorial

NUÑEZ - SELLES, Alberto Julio. PhD
Instituto Central de Análisis de Alimentos Utrecht

ESCAMILLA - GARCÍA, Erandi. PhD
Université de Bourgogne

NAVARRO - FRÓMETA, Amado Enrique. PhD
Instituto de Petróleo y Química Azerbaiján

ANGELES - CASTRO, Gerardo. PhD
University of Kent

SALGADO - BELTRÁN, Lizbeth. PhD
Universidad de Barcelona

GANDICA - DE ROA, Elizabeth. PhD
Universidad Pedagógica Experimental Libertador

VERDEGAY - GALDEANO, José Luis. PhD
Universidades de Wroclaw

FLORES - PACHECO, Juan Asdrúbal. PhD
Universidad de Valladolid

HERNÁNDEZ - CASTRO, Rigoberto. PhD
Universidad de Cantabria

ROCHA - RANGEL, Enrique. PhD
Oak Ridge National Laboratory

CARBAJAL - DE LA TORRE, Georgina. PhD
Université des Sciences et Technologies de Lille

MONTERO - PANTOJA, Carlos. PhD
Universidad de Valladolid

MARTINEZ - LICONA, José Francisco. PhD
University of Lehman College

Consejo Arbitral

MANRÍQUEZ - CAMPOS, Irma. PhD
Instituto de Investigaciones Económicas – UNAM

MAGAÑA - MEDINA, Deneb Elí. PhD
Universidad del Mayab

PALOS - PIZARRO, Isidro. PhD
Centro de Investigación en Química Aplicada

VALDÉS - ORDOÑEZ, Alejandro. PhD
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

ZACARIAS - FLORES, José Dionicio. PhD
Centro de Investigación y Estudios Avanzados

JIMENEZ - CONTRERAS, Edith Adriana. PhD
Instituto Politécnico Nacional

CORTES - SANCHEZ, Alejandro de Jesús. PhD
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

ÁNGEL - CUAPIO, Rafael Alejandro. PhD
Universidad Autónoma Metropolitana

URBINA - NAJERA, Argelia Berenice. PhD
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

PEREZ - ORNELAS, Felicitas. PhD
Universidad Autónoma de Baja California

MEDA - LARA, Rosa Martha
Universidad de Guadalajara

OROZCO - RAMIREZ, Luz Adriana
Universidad Autónoma de Tamaulipas

Cesión de Derechos

El envío de una Obra Científica a ECORFAN Proceedings emana el compromiso del autor de no someterlo de manera simultánea a la consideración de otras publicaciones científicas para ello deberá complementar el Formato de Originalidad para su Obra Científica.

Los autores firman el Formato de Autorización para que su Obra Científica se difunda por los medios que ECORFAN-México, S.C. en su Holding México considere pertinentes para divulgación y difusión de su Obra Científica cediendo sus Derechos de Obra Científica.

Declaración de Autoría

Indicar el Nombre de 1 Autor y 3 Coautores como máximo en la participación de la Obra Científica y señalar en extenso la Afiliación Institucional indicando la Dependencia.

Identificar el Nombre de 1 Autor y 3 Coautores como máximo con el Número de CVU Becario-PNPC o SNI-CONACYT- Indicando el Nivel de Investigador y su Perfil de Google Scholar para verificar su nivel de Citación e índice H.

Identificar el Nombre de 1 Autor y 3 Coautores como máximo en los Perfiles de Ciencia y Tecnología ampliamente aceptados por la Comunidad Científica Internacional ORC ID - Researcher ID Thomson - arXiv Author ID - PubMed Author ID - Open ID respectivamente

Indicar el contacto para correspondencia al Autor (Correo y Teléfono) e indicar al Investigador que contribuye como primer Autor de la Obra Científica.

Detección de Plagio

Todas las Obras Científicas serán testeadas por el software de plagio PLAGSCAN si se detecta un nivel de plagio Positivo no se mandará a arbitraje y se rescindirá de la recepción de la Obra Científica notificando a los Autores responsables, reivindicando que el plagio académico está tipificado como delito en el Código Penal.

Proceso de Arbitraje

Todas las Obras Científicas se evaluarán por pares académicos por el método de Doble Ciego, el arbitraje Aprobatorio es un requisito para que el Consejo Editorial tome una decisión final que será inapelable en todos los casos. MARVID® es una Marca de derivada de ECORFAN® especializada en proveer a los expertos evaluadores todos ellos con grado de Doctorado y distinción de Investigadores Internacionales en los respectivos Consejos de Ciencia y Tecnología el homólogo de CONACYT para los capítulos de América-Europa-Asia-África y Oceanía. La identificación de la autoría deberá aparecer únicamente en una primera página eliminable, con el objeto de asegurar que el proceso de Arbitraje sea anónimo y cubra las siguientes etapas: Identificación del ECORFAN Proceedings con su tasa de ocupamiento autoral - Identificación del Autores y Coautores- Detección de Plagio PLAGSCAN - Revisión de Formatos de Autorización y Originalidad-Asignación al Consejo Editorial- Asignación del par de Árbitros Expertos-Notificación de Dictamen-Declaratoria de Observaciones al Autor-Cotejo de la Obra Científica Modificado para Edición-Publicación.

Ciencias interdisciplinarias

Volumen IV

El Proceedings ofrecerá los volúmenes de contribuciones seleccionadas de investigadores que contribuyan a la actividad de difusión científica de la Universidad Politécnica de Pachuca para su área de investigación en la función de la Universidad ante los retos de la Sociedad del Conocimiento. Además de tener una evaluación total, en las manos de los directores de la Universidad Politécnica de Pachuca se colabora con calidad y puntualidad en sus capítulos, cada contribución individual fue arbitrada a estándares internacionales (RENIECYT-LATINDEX-DIALNET-ResearchGate-DULCINEA – CLASE – Sudoc – HISPANA – SHERPA – UNIVERSIA – REBID –e REVISTAS - Scholar Google - DOI - Mendeley), el Proceedings propone así a la comunidad académica, los informes recientes sobre los nuevos progresos en las áreas más interesantes y prometedoras de investigación en la función de la Universidad ante los retos de la Sociedad del Conocimiento.

Trejo-Macotela, Francisco Rafael

Coordinador

Ciencias Multidisciplinarias Proceedings T-IV

Universidad Politécnica de Pachuca - México.

Diciembre, 2020.

DOI: 10.35429/P.2020.4.1.106

Prefacio

La Universidad Politécnica de Pachuca como Institución de Educación Superior de tipo pública, se encuentra obligada a generar procesos de conservación, transferencia y divulgación del conocimiento, esto como parte de las actividades sustantivas de las y los académicos universitarios.

El SIMCI, en su emisión 2020, tiene como objetivo difundir nuevas ideas y visiones en materia de Ciencia, Tecnología e Innovación provenientes de trabajos teóricos y experimentales, así como de prototipos, diseños y herramientas, esto a través de conferencias magistrales, presentaciones orales, carteles y talleres dictados por expertos nacionales e internacionales, con la finalidad de contribuir al progreso de la región, estado y país.

Las obras reúnen un conjunto de trabajos de análisis, ensayos, resultados de investigación en torno a la función de la docencia en la Universidad y los retos que ésta enfrenta ante la Sociedad del Conocimiento, se agradece la participación de todas y todos en la construcción de esta primera edición, por lo que cada colaborador se hace responsable de su obra independiente.

Trejo-Macotela, Francisco Rafael
Coordinador

Este contiene 7 capítulos arbitrados que se ocupan de estos asuntos en Ciencias Multidisciplinarias.

Como primer capítulo, *SUBERVIER, JARAMILLO, VILLANUEVA* y *BOJALIL* presentan la tendinopatía degenerativa y su abordaje multidisciplinario desde la evidencia científica; en el siguiente capítulo *MENDOZA, MONTER, ROMO* y *ESTRADA* presentan Xoconostle (*Opuntia* spp.) como fuente de compuestos bioactivos para alimentos funcionales, en el siguiente *LÓPEZ, VARGAS, ÁLVAREZ* y *TOVAR* discuten Timidina fosforilasa, lo bueno, lo malo y la oportunidad; para el siguiente capítulo *ÁLVAREZ, HERNÁNDEZ, VARGAS* y *TOVAR* revisan los géneros *Alchemilla* y *Lachemilla*: estudios fitoquímicos, farmacológicos y potencial terapéutico, en el siguiente capítulo *YAÑEZ, VILLANUEVA, MENDEZ* y *FLORES* analizan la generación de hidrógeno mediante ruptura fotocatalítica del agua: estrategias para mejorar su producción y uso del Bi_2O_3 nanoestructurado, en el siguiente capítulo *FRANCISCO, REYES* y *SALGADO* generan un análisis de bancos de datos médicos y financieros mediante algoritmos de cómputo inteligente, finalmente, *MENESES, BENÍTEZ, HERNÁNDEZ,* y *ZAMORA*, presentan un diseño de una estrategia de control de la dinámica de un papalote en un espacio esférico con radio variable.

Quisiéramos agradecer a los revisores anónimos por sus informes y muchos otros que contribuyeron enormemente para la publicación en estos procedimientos repasando los manuscritos que fueron sometidos. Finalmente, deseamos expresar nuestra gratitud a la Universidad Politécnica de Pachuca en el proceso de preparar esta edición del volumen.

Pachuca, Hidalgo, Diciembre, 2020

Trejo-Macotela, Francisco Rafael
Coordinador del Volumen

Contenido	Pág
Ciencias Biológicas y de la Salud	
La tendinopatía degenerativa y su abordaje multidisciplinario desde la evidencia científica	1-18
Xoconostle (<i>Opuntia</i> spp.) como fuente de compuestos bioactivos para alimentos funcionales	19-27
Timidina fosforilasa, lo bueno, lo malo y la oportunidad	28-38
Los géneros <i>Alchemilla</i> y <i>Lachemilla</i> : revisión de estudios fitoquímicos, farmacológicos y potencial terapéutico	39-55
Ciencias de la Ingeniería	
Generación de hidrógeno mediante ruptura fotocatalítica del agua: estrategias para mejorar su producción y uso del Bi ₂ O ₃ nanoestructurado	56-72
Análisis de bancos de datos médicos y financieros mediante algoritmos de cómputo inteligente	73-88
Diseño de una estrategia de control de la dinámica de un papalote en un espacio esférico con radio variable	89-106

La tendinopatía degenerativa y su abordaje multidisciplinario desde la evidencia científica

Degenerative tendinopathy and its multidisciplinary approach from scientific evidence

SUBERVIER-ORTIZ, Laura†, JARAMILLO-LORANCA, Blanca Estela*, VILLANUEVA-IBÁÑEZ, Maricela y BOJALIL-PARRA, Rafael

ID 1^{er} Autor: *Laura, Subervier-Ortiz* / **ORC ID:** 0000-0001-5350-127X, **Researcher ID Thomson:** V-5627-2018, **arXiv Author ID:** SUBERVIER

ID 1^{er} Coautor: *Blanca Estela, Jaramillo-Loranca* / **ORC ID:** 0000-0003-3812-5426, **Researcher ID Thomson:** W-1239-2018, **CVU CONACYT ID:** 94649

ID 2^{do} Coautor: *Maricela, Villanueva-Ibáñez* / **ORC ID:** 0000-0003-3209-8340, **Researcher ID Thomson:** V-4121-2018, **CVU CONACYT ID:** 38497

ID 3^{er} Coautor: *Rafael, Bojalil-Parra* / **ORC ID:** 0000-0002-5806-3675, **CVU CONACYT ID:** 11739

DOI: 10.35429/P.2020.4.1.18

L. Subervier^{1,2}, B. Jaramillo¹, M. Villanueva¹ y R. Bojalil³

1. *Dirección de Investigación, Innovación y Posgrado, Universidad Politécnica de Pachuca.*
2. *Programa Educativo de la Licenciatura en Terapia Física, Universidad Politécnica de Pachuca.* 3. *Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana.*

*bejarami@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

Degenerative tendinopathy is a disease associated with age and overuse more frequently in athletes that limits the functionality of the patient, is resistant and recurrent to treatment due to poor tissue irrigation. Tissue damage is manifested by a change in tendon coloration, cell apoptosis, tenocyte depletion, rounded fibroblasts with an incorrect distribution in the tissue, disorder of collagen fibers, increase in the fundamental substance that limits the correct sliding of the same, vascularization of the extracellular matrix and a greater proportion of type III collagen fibers. The tendon has a continuous process of degradation and regeneration to maintain adequate homeostasis, however, degeneration progresses over time if the factors that cause it are not corrected. One of the main complications for the treatment of tendinopathy is the low vascularity of the tissue, which limits the access to pharmacological agents through the bloodstream, which leads to the toxicity of the treatments, since higher doses of the drug must be used to achieve the desired effect, coupled with the restriction of movement caused by pain and / or inflammation, which makes recovery even more difficult. For the treatment of tendinopathy, it is important to elucidate the etiology and the molecular mechanisms involved in each case to solve the main problem. Understand its pathophysiology for a correct therapeutic approach. This chapter describes the physiological and pathophysiological processes of the tendon, its physiotherapeutic and pharmacological approach, tissue engineering, as well as animal models as a useful tool in the study of new treatment strategies for tendinopathy.

Tendinopathy, Extracellular matrix, Metalloproteases, Homeostasis

Introducción

La tendinopatía degenerativa constituye un problema sanitario importante en México, debido a que representa más del 50 % de lesiones a nivel musculoesquelético (Ibarra et al., 2013). Es un padecimiento asociado a la edad y al sobreuso con mayor frecuencia en deportistas que limita la funcionalidad del paciente, resistente y recurrente al tratamiento debido a la poca irrigación del tendón, ocasionada principalmente por un sobreuso lo cual genera microtraumatismos y degeneración en el tejido (King *et al.*, 2019; Martin et al., 2018). El daño en el tejido se manifiesta por cambio en la coloración del tendón, apoptosis celular, agotamiento de tenocitos, fibroblastos redondeados con una incorrecta distribución en el tejido, desordenamiento de las fibras de colágeno, aumento de la sustancia fundamental que limita el correcto deslizamiento de estas, vascularización de la matriz extracelular y una mayor proporción de fibras de colágeno tipo III (Franchi, 2007). Fisiológicamente el tendón tiene un proceso continuo de degradación y regeneración para mantener una adecuada homeostasis (Gaut & Duprez, 2016), ante un daño intenta repararse, sin embargo, la degeneración avanza con el tiempo si no se corrigen los factores que la ocasionan. Actualmente se sabe que, si se bloquea el factor que se asocia al estrés oxidativo, la degeneración se detiene y se revierte (Jaén *et al.*, 2010).

Una de las principales complicaciones para el tratamiento de la tendinopatía es la poca vascularización que limita el acceso a agentes farmacológicos por el torrente sanguíneo, lo que conlleva a la toxicidad de los tratamientos, ya que se deben usar mayores dosificaciones del fármaco para lograr el efecto deseado (Li & Hua, 2016), aunado a la restricción de movimiento causado por el dolor y/o inflamación con lo que se dificulta aún más su recuperación. Su abordaje ha incluido diversos tratamientos, tales como fisioterapia, infiltraciones con plasma rico en plaquetas, reposo prolongado, uso de fármacos y finalmente cirugía (Martin *et al.*, 2018). Sin embargo, dichos tratamientos únicamente aminoran el dolor del paciente y se pierde de vista el problema degenerativo que conlleva la patología tendinosa.

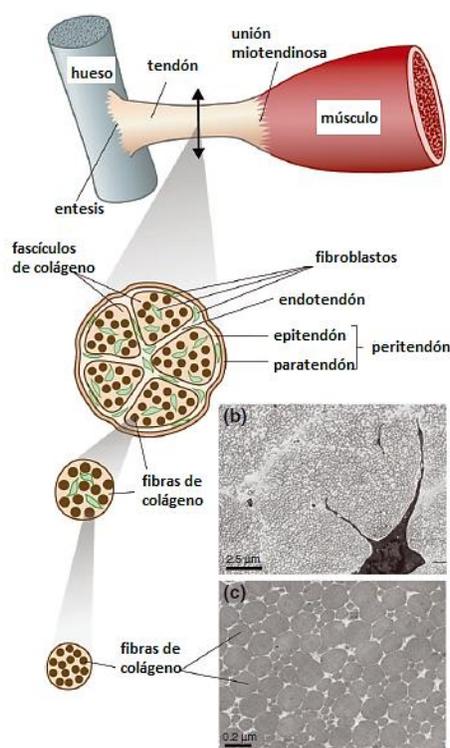
Para el tratamiento de la tendinopatía es importante dilucidar la etiología y los mecanismos moleculares implicados en cada caso para resolver el problema de raíz. Comprender su fisiopatología para un correcto abordaje terapéutico. En este capítulo se describen los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del tendón, su abordaje fisioterapéutico, farmacológico, ingeniería de tejidos, así como los modelos animales como herramienta útil en el estudio de nuevas estrategias de tratamiento para la tendinopatía.

Anatomofisiología del tendón

El tendón se ubica entre el músculo y el hueso, su función es transmitir fuerza generada por el músculo hacia el hueso, dando lugar al movimiento articular. Está conformado por 3 zonas: el punto donde se une el músculo y el tendón (unión miotendinosa, UMT), la unión del tendón y el hueso (unión osteotendinosa, UOT) y la región media o el cuerpo del tendón (Benjamin & Rhalps, 1997; Docheva *et al.*, 2015). El tendón tiene un color blanquecino debido a su poca irrigación, por otro lado, está compuesto alrededor de un 30 % de colágeno y 2 % de elastina, todo ello en la matriz extracelular, la cual contiene hasta un 68 % de agua, el colágeno representa aproximadamente el 70 % del peso seco del tendón (Gaut & Duprez, 2016; Thorpe, Clegg & Birch, 2010) (Figura 1).

El tendón se encuentra rodeado por *vainas fibrosas*, conductos por medio de los cuales los tendones se deslizan por su recorrido; *poleas de reflexión*, refuerzos de las vainas fibrosas que permiten mantener al tendón dentro del lecho por el que se desliza; *vainas sinoviales*, compuestas por dos capas (parietal y visceral) las cuales forman un conducto que contiene líquido peritendinoso que permite la lubricación del tendón, la *vaina peritendinosa* o *paratendón*, permite el movimiento del tendón contra los tejidos con los que colinda, cuando contiene células sinoviales se le denomina *tendosinovial*, ante la ausencia de dichas células y la presencia de una doble capa se le denomina *tendovaginal*. Finalmente, las *bursas* o *bolsas*, pequeños sacos de líquido que se encuentran ubicados entre dos estructuras adyacentes, las cuales actúan como amortiguadores, disminuyen la fricción y permiten así el movimiento (Jurado & Medina, 2008). A nivel celular, el tendón se compone de *fibroblastos*, los cuales se encargan de formar el colágeno; *elastina*, sustancia fundamental amorfa y los mediadores celulares del proceso de curación, cabe señalar, que la proliferación fibroblástica es crucial en el proceso de reparación del tendón (Docheva *et al.*, 2015). Los *macrófagos*, digieren células muertas, bacterias y partículas extrañas, así mismo, liberan mediadores que generan una respuesta inflamatoria, finalmente, las *células cebadas* o *cininas*, ubicadas cerca de los vasos sanguíneos, las cuales son las responsables de generar anticoagulantes como la heparina, a su vez liberan histamina y serotonina y participan en el control del flujo sanguíneo de la zona, especialmente en el proceso inflamatorio. Existen otras células como los linfocitos y neutrófilos polimorfonucleares, los cuales participan en el sistema de defensa celular y humoral (Jurado & Medina, 2008).

Figura 1 Organización microestructural y funcional del tendón.



Fuente: Modificada de Gaut & Duprez, 2016. (b, c) Micrografías electrónicas de secciones transversales del tendón

Entre los componentes más importantes del tendón se encuentra el colágeno, existen 13 tipos, que se dividen en dos clases, aquellos que conforman las fibras regulares de colágeno (I, II, III, V, XI) y las que no las conforman (IV, VI, VII, VIII, IX, XII, XIII). El tendón sano se encuentra conformado mayormente por colágeno tipo I, los demás se encuentran en menor proporción (Gaut & Duprez, 2016). El colágeno favorece la unión entre moléculas y organización en fibras, durante este proceso el colágeno adquiere sus propiedades mecánicas. Para ello el *procolágeno* es depositado en el espacio extracelular de los fibroblastos, cuando varias moléculas de procolágeno se unen dan lugar al *tropocolágeno*, y a su vez, 5 moléculas de tropocolágeno forman una *fibrilla* de colágeno (Silver, Freeman & Seehra, 2003; Holmes *et al.*, 2018). Las moléculas de tropocolágeno se mantienen unidas por medio de enlaces electrostáticos y químicos (enlaces cruzados), cabe señalar que los enlaces cruzados se encuentran dentro y entre las moléculas de colágeno y previenen la rotura enzimática, mecánica y química (Curwin, 1994). Los enlaces cruzados tienen un papel fundamental en la fuerza tensil del colágeno y la capacidad que pueden generar para absorber más energía, lo cual permite que aumente su resistencia cuando se somete a tensión.

El ordenamiento de los componentes del tendón es el siguiente: *tropocolágeno*, proteína compuesta por colágeno tipo I, *paratendón*, el cual funciona como una funda elástica de tejido conjuntivo que permite el movimiento libre del tendón en los tejidos que lo rodean, las *fibrillas*, unidades funcionales en haces paralelos, dichas fibrillas se agrupan permitiendo la formación del endotendón, o haz primario, la unión de varios haces primarios constituyen el fascículo o haz secundario que dan origen al *epitendón*, capa más externa del tendón, es densa, contiene el aporte vascular, nervioso y linfático (Gaut & Duprez, 2016).

La matriz extracelular (MEC) o también conocida como sustancia fundamental, es un gel salino que le otorga propiedades viscoelásticas, lubricación y el espacio necesario para el deslizamiento y entrecruzamiento, del mismo modo, aporta nutrientes y gases (O'Brien, 1992; Screen *et al.*, 2015). La MEC permite la supervivencia de las células, su desarrollo, interacciones intracelulares e inmunológicas y brinda un soporte mecánico a los tejidos. Dependiendo del sitio anatómico y el estado fisiológico del tejido varía su composición (Torres *et al.*, 2015). Los componentes más abundantes de la MEC son: *proteoglicanos*, *colágeno*, *proteínas solubles*, así como *glicoproteínas* (fibronectina, que une los fibroblastos a las fibras de colágeno) y en mayor porcentaje agua (70 a 80 %) que se encuentra atrapada entre las cargas negativas de las moléculas de los proteoglicanos (O'Brien, 1992; Kalestic, Galeski, & Baer, 1978). La MEC se encuentra en un proceso constante de remodelación por los fibroblastos y las enzimas degradantes, en especial la colagenasa y proteoglicanasa. A su vez, contribuye de manera importante a mantener la integridad mecánica del tendón, al desarrollo de tejidos, su organización y al control de su crecimiento (Thorpe *et al.*, 2013).

La funcionalidad de la matriz depende de diferentes factores, dentro de los cuales se encuentran, el *potencial eléctrico* de la misma, en un estado de homeostasis es de -240 mV, el *ciclo circadiano*, el cual compromete sustancias y sistemas en la regulación de la matriz (cortisol, hormona tiroidea, sistema inmunológico y el sistema nervioso vegetativo) e intervienen con cambios en el biorritmo, haciéndolo dinámico durante el día, ya que en la noche se encuentra en reposo, y por último, el *pH del ecosistema de la célula*, en procesos patológicos se encuentra ácido (Naranjo, Noguera & Guerrero, 2009). Para que la matriz se mantenga en equilibrio son importantes los procesos de síntesis, formación, desgaste y remodelación.

Fisiopatología del tendón, comprensión de los procesos celulares, clave para el abordaje terapéutico

El término tendinopatía actualmente es poco usado, existe confusión y un mal empleo de los términos *tendinitis* y *tendinosis* debido a que su fisiopatología es poco entendida y el mecanismo de lesión no es claro. La ultrasonografía y resonancia magnética han mostrado imágenes anormales en sujetos asintomáticos tras su intervención por tenotomía ante una tendinopatía rotuliana. Las pruebas de imagen ponen de manifiesto la ausencia de correlación entre las imágenes obtenidas con los resultados obtenidos cuando se realiza la exploración física al paciente, es decir, los pacientes pueden verse bien físicamente y estar cursando por un proceso degenerativo en el tendón. (Federer *et al.*, 2017; Cook *et al.*, 2000).

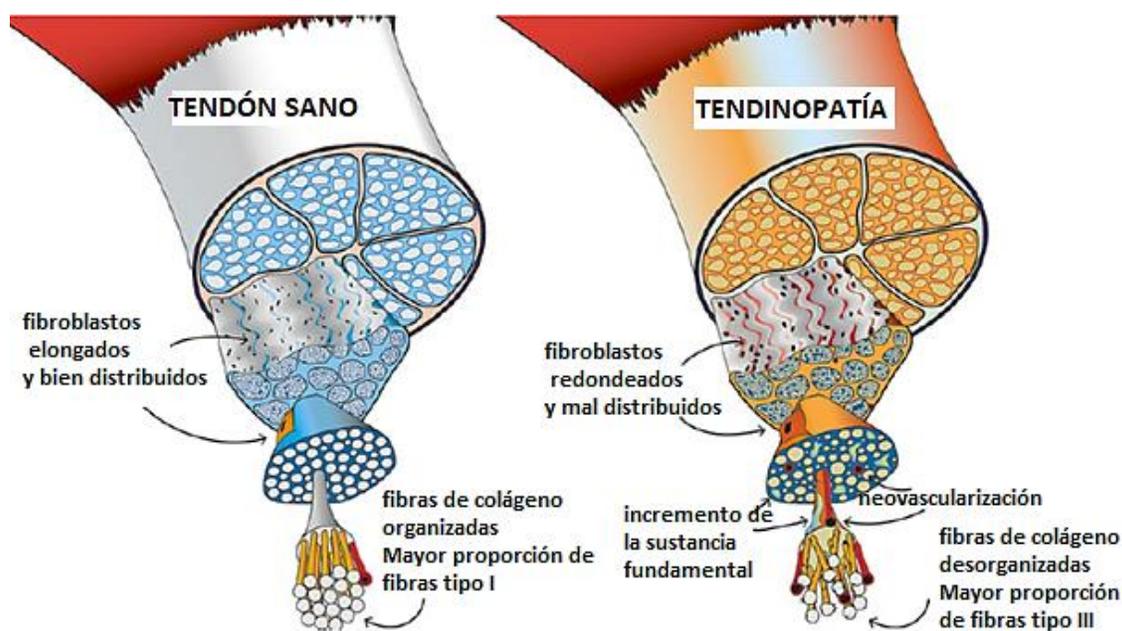
Actualmente la tendinopatía es una patología difícil de tratar debido a la poca irrigación del tejido, hoy en día se siguen empleando términos inadecuados a pesar de que existe evidencia científica que corrobora los resultados de la histología del tendón, la cual muestra si la patología del tendón cursa por un proceso patológico agudo o crónico. Es necesario esclarecer el proceso fisiopatológico para poder abordar la patología de forma adecuada y de acuerdo con el daño, para que con ello el paciente pueda incorporarse a sus actividades de la vida diaria.

Las lesiones del tendón constituyen alrededor del 30 % al 50 % de todas las lesiones a nivel deportivo (Ackermann & Renström, 2012), sin embargo, se ha demostrado que individuos físicamente inactivos también la padecen, tal es el caso de personas entre 40-60 años, hasta un 54 % de los adultos mayores de 60 años (Macías & Pérez, 2015).

El término más conocido y mal empleado es la *tendinitis*, se refiere a tendones sintomáticos con dolor e inflamación especialmente en las fases iniciales del proceso, este fenómeno lo podemos observar cuando existe algún golpe directo en el tendón o cuando inicia el sobreuso del tejido (Millar *et al.*, 2010). Sin embargo, con el paso del tiempo se eliminan los signos inflamatorios, sugiriendo el término *tendinosis*, en el cual existe una serie de cambios estructurales relacionados con procesos de degeneración, algunos de los hallazgos más importantes microscópicamente son: tejido reblandecido de color amarillo-marrón, desorganización del tejido y degeneración mucoide, las fibras de colágeno se encuentran separadas debido al incremento de sustancia fundamental lo cual le confiere al tejido una apariencia desorganizada y con pérdida de la continuidad, fibrosis, aparición de nuevos vasos sanguíneos, fisuras en el colágeno, células necróticas las cuales pueden sugerir microrroturas, los tenocitos pierden su forma y sus núcleos redondeados sugieren metaplasia fibrocartilaginosa, y no hay presencia de células inflamatorias (Figura 2). Estas características también se han observado en biopsias de tendón rotuliano con patología crónica (Pruna *et al.*, 2013).

Al conjunto de términos, *tendinitis* y *tendinosis* se le denomina, *tendinopatía*. Por otro lado, la *tendinopatía degenerativa* (tendinosis) presenta diferentes etapas, de las cuales es importante identificar la respuesta histológica y el cuadro clínico, es decir, los signos y los síntomas que presenta el paciente. La fase inicial de la patología del tendón ocurre en la *tendinopatía reactiva*, es ocasionada por sobrecargas tensiles o compresivas. Se caracteriza por no tener una respuesta inflamatoria y presentar proliferación celular y de la matriz extracelular, el tendón se muestra engrosado, usualmente es ocasionada por un ejercicio brusco no habitual (sobrecarga) (Scott *et al.*, 2007). En esta etapa se originan cambios en la morfología y proliferación celular, aún se mantiene la integridad del colágeno, sin embargo, se aprecia una ligera separación longitudinal y no se observan los cambios en las estructuras neovasculares. Los proteoglicanos como el agrecan y versican se aprecian más grandes, algunas proteínas regulan su producción en un tiempo menor que los pequeños proteoglicanos que se muestran en un tendón normal. Esta respuesta rápida disminuye el estrés y aumenta la rigidez del tendón. Es importante señalar que en esta fase el tendón puede recuperarse siempre y cuando se disminuya la sobrecarga o si existe un tiempo más amplio de descanso en sesiones de entrenamiento, hablando en este caso de personas activas físicamente, si se continúa con la carga la desorganización continuará pasando a las siguientes fases (Federer *et al.*, 2017). Los resultados de estudios de imagen por medio de ultrasonografía y resonancia magnética revelan un tendón con forma fusiforme, zonas intactas y finalmente un mínimo a nulo aumento de señal. Es más común observar esta fase en jóvenes que aumentan de manera súbita la carga del entrenamiento o por traumas directos al tendón.

Figura 2 Representación gráfica de las características morfológicas en el tendón sano y del tendón con tendinopatía degenerativa



Fuente: Modificada de Scott et al., 2011

La siguiente fase corresponde al *deterioro del tendón*, en la que existe un intento por parte del tendón de repararse, pudiera llegar a confundirse con la tendinopatía reactiva, sin embargo, existe mayor descomposición de la matriz extracelular, un aumento general en el número de células, principalmente los condrocitos y algunos miofibroblastos los cuales incrementan la producción de proteínas. Por su parte, el aumento de los proteoglicanos genera una separación del colágeno y una desorganización de la matriz. Especialmente en esta fase es importante señalar que existe un incremento de la vascularización y crecimiento neuronal (Magnusson, Langberg, & Kjaer, 2010). Los resultados que revelan los estudios por imagen muestran la discontinuidad de los fascículos de colágeno, pequeñas áreas hipoeoicas, aumento de retención de agua por parte de los proteoglicanos. Se presenta más comúnmente en pacientes jóvenes, sin embargo, también puede presentarse en otros rangos de edades. La apariencia del tendón es gruesa, la reversibilidad de la patología aún se puede lograr con uso adecuado de las cargas de trabajo y con ejercicio para estimular la matriz extracelular. La fase final constituye la *tendinopatía degenerativa*, se aprecia apoptosis celular, agotamiento de los tenocitos, áreas sin células, zonas de la matriz extracelular desordenada y con presencia de vasos sanguíneos, poco colágeno tipo I y más presencia de colágeno tipo III. En esta última etapa la posibilidad de revertir el daño es mínima, en estudios de imagen se aprecian, regiones hipoeoicas con pocos reflejos de los fascículos de colágeno, un gran número de vasos sanguíneos, aumento del tamaño del tendón y de la señal intratendinosa con un engrosamiento general. En esta fase la degeneración puede avanzar al grado en el que el tendón se rompa (Rees et al., 2006).

Existen 4 modelos que explican el dolor ocasionado por las tendinopatías degenerativas ocasionadas por sobreuso, el *modelo tradicional* sugiere que el sobreuso del tejido provoca una inflamación y, por lo tanto, dolor. En el caso de la tendinopatía rotuliana se caracteriza por la presencia de un tendón con consistencia blanda, fibras de colágeno desorganizadas separadas por la sustancia fundamental y de color amarillo oscuro en la porción posterior profunda del polo inferior de la rótula, microscópicamente se le conoce como degeneración mucoide o mixoide, neovascularización (Maffulli et al., 2008). Diversos autores proponen una fase de transición desde un tendón normal hasta una tendinosis o degeneración de la sustancia mucoide en que, en la fase inflamatoria, caso de existir sería muy corta, tal como se ha demostrado en numerosos estudios (Khan et al., 1996; Magnusson et al., 2010).

El *modelo mecánico*, adjudica el dolor a una lesión de las fibras de colágeno, sin embargo, se ha visto que el tendón está intacto y aun así existe dolor, esta teoría afirma que el dolor no se produce por la rotura del tejido, sino el colágeno intacto residual contiguo al lesionado, esto debido al estrés añadido que es superior a su capacidad normal de carga (Jurado & Medina, 2008). Los pacientes con dolor en el tendón rotuliano pueden tener una resonancia magnética normal o una alteración pequeña y presentar síntomas significativos, mostrando que el dolor en el tendón es ocasionado a algo más que a la pérdida de contigüidad del colágeno. Finalmente, en el caso de una compresión tisular por parte del hueso, los pacientes deberían presentar una mejoría cuando se realiza una descompresión de la zona, lo cual no ocurre (Medina, 2012).

El *modelo bioquímico*, sugiere que el dolor es ocasionado por la irritación química generada por la hipoxia en la zona y la falta de células fagocitarias para eliminar productos de desecho de la actividad celular. Por ende, el dolor podría estar causado por factores bioquímicos que activan a los nociceptores, la sustancia P y los neuropéptidos (Jurado & Medina, 2008).

Por último, el *modelo vasculonervioso*, el más aceptado actualmente, explica que las fibras nerviosas positivas para la sustancia P se encuentran localizadas en la unión del hueso-periostio-tendón, de modo que los microtraumatismos repetitivos en la inserción generan un proceso de isquemia cíclica lo cual permite la liberación de factor de crecimiento neural y por tanto, de sustancia P, facilitando la hiperinervación sensitiva nociceptiva en el lugar de la inserción. La degeneración del tendón produce una lesión y las células dañadas liberan sustancias químicas tóxicas que impactan sobre las células vecinas intactas (Khan, *et al.*, 1996).

Hoy en día el paradigma inflamatorio sigue presente y a los pacientes con tendinopatía degenerativa se les sigue tratando con uso de terapias antiinflamatorias o analgésicas, el dolor puede disminuir, sin embargo, el daño histológico continua y de no ser atacado el tendón se rompe.

A nivel celular, existe una hiperactividad de enzimas metaloproteasas (MMPs) dependientes de zinc, que degradan componentes de la matriz extracelular como el colágeno, por su parte, el cuerpo humano produce inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs), proteínas que reparan la degeneración ocasionada en el tendón y mantienen la homeostasis de la matriz extracelular. Sin embargo, su actividad es insuficiente, la pérdida de la homeostasis resulta en la hiperactividad de las MMPs (Kontogiorgis, Papaioannou, & Hadjipavlou, 2005; Jurado & Medina, 2008) por lo cual, de no corregir la hiperactividad de las MMPs, el tendón puede llegar a la rotura.

Abordaje Fisioterapéutico de la tendinopatía

Los tratamientos empleados hoy en día se realizan de acuerdo a la fase (aguda o crónica) de evolución, teniendo como objetivo la disminución del dolor, la rigidez y el tamaño del tendón, incluyen, reposo relativo, ejercicios de estiramiento, calor, masaje, electroterapia (ultrasonido, láser, magnetoterapia), electrólisis percutáneo intratendinoso la cual ha cobrado gran interés ya que genera un proceso inflamatorio en la zona, masaje transversal profundo, ondas de choque y otras técnicas de terapia manual (Littlewood *et al.*, 2016; Pruna *et al.*, 2013; Ali, 2012;).

Dentro de la gama de tratamientos en fisioterapia se recomienda el uso de bicicleta o trabajo sin impacto por calentamiento del tendón, las técnicas de terapia manual, el trabajo de movilizaciones en conjunto con trabajo transversal y de extensibilidad del tendón previo a los ejercicios excéntricos, por mencionar un tipo de ejercicios. Los estiramientos se realizan en tensión activa sobre el grupo muscular deseado, con la posterior aplicación de un masaje de descarga. Por otro lado, de los diferentes tipos de electroterapia que se han empleado se encuentran las corrientes galvánicas post-actividad con polo positivo cerca de la zona de dolor o inflamación, el ultrasonido (US) portátil, láser, iontoforesis, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) o electroestimulación transcutánea así como corrientes interferenciales, ondas de choque de 5 a 10 sesiones sobre todo en tendinopatías donde no mejoran con el tratamiento estándar, una técnica similar en relación al objetivo es reproducir un proceso de lesión para activar la cascada de inflamación es la micro electrólisis percutánea intratisular (MEP), sin embargo no podrían emplearse estas técnicas juntas debido a que ambos producen efectos agresivos sobre la estructura del tendón, así como la punción seca. De los medios físicos más empleados ha sido la crioterapia la cual es más usual en etapas agudas aplicándose de 3 a 4 veces al día (Medina, 2012; Martin *et al.*, 2018).

En fisioterapia el empleo de ejercicios de tipo excéntrico han mostrado buenos resultados con respecto a las demás técnicas debido a que son fáciles para la mayoría de los pacientes, son reproducibles, sin embargo los efectos se centran únicamente en disminuir el dolor debido a la desensibilización continua de las vías de transmisión periféricas, a la adaptación de los músculos agonistas y antagonistas, al incremento de la resistencia tendinosa, lo cual reduce la posibilidad del proceso inflamatoria, más no para procesos degenerativos (Macías & Pérez, 2015). Dentro de los tipos de ejercicios empleados la reeducación neuromuscular ha sido empleada para corregir cinéticas anormales, así como modificaciones de la biomecánica de los segmentos óseos y/o musculares, lo cual permite eliminar la sobrecarga de la articulación. En el mismo contexto, se ha empleado el kinesiotaping para disminuir el estrés del segmento. (Martin *et al.*, 2018).

Tabla 1 Tratamiento fisioterapéutico de la tendinopatía

Técnicas empleadas	Objetivo	Referencia
Crioterapia (15-20 min. 3-4 veces al día. Ejercicio de bajo impacto (60-70% del peso corporal) a baja intensidad. Electroterapia (electrólisis percutánea intratendinosa) Terapia manual Ejercicios excéntricos.	Disminuir el dolor, rigidez, descarga del estrés en la articulación, generar mayor hipertrofia en comparación de trabajos convencionales de fuerza y disminuir la tensión del tendón.	Pruna <i>et al.</i> , 2013, Macías & Pérez, 2015.
Cicloergómetros, movilizaciones de partes blandas, masaje transversal profundo (cyriax), ejercicios excéntricos, estiramientos, electroterapia, ultrasonido, onda corta, diatermia, láser (baja intensidad), iontoforesis, TENS, interferenciales, ondas de choque, micro electrólisis percutánea intratendinosa (MEP), termoterapia, ortesis, hidro cinesiterapia.	Analgesia, disminuir el flujo sanguíneo, la velocidad de la conducción nerviosa, la tasa metabólica, el edema e inflamación aguda, aumentar la fuerza y movilidad, el grosor del tendón, estiramiento sobre la unidad miotendinosa, disminuir la carga articular.	Medina, 2012; Martin <i>et al.</i> , 2018; Macías & Pérez, 2015.
Re-educación neuromuscular, kinesiotape.	Corregir las cinéticas anormales que ocasionan una alteración en la biomecánica de la articulación generando tensión y estrés al tendón, así como disminuir la carga en la articulación y la tensión en el tendón o modificar la postura del paciente.	Martin <i>et al.</i> , 2018

Abordaje farmacológico e ingeniería de tejidos de la tendinopatía

El tratamiento de las tendinopatías involucra procedimientos no invasivos e invasivos dependiendo de la eficacia de los primeros. Los tratamientos farmacológicos que se emplean por vía oral presentan la desventaja de la incorrecta biodistribución empleando mayores dosis para lograr el efecto deseado especialmente en zonas poco irrigadas como el tendón (Li & Hua, 2016). Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) se usan comúnmente para el tratamiento de tejido blando del sistema musculoesquelético (Maquirriain & Kokalj, 2013). Los parámetros farmacéuticos de los antiinflamatorios varían dependiendo de su absorción, biodisponibilidad, distribución y vida media en el organismo. Si bien se sabe que todos los medicamentos tienen efectos secundarios y, por lo tanto, la relación costo-beneficio del tratamiento siempre debe ser cuidadosa, a pesar de que el paciente suele considerar el tratamiento de corticoesteroides como la medida más extrema, un AINE oral conlleva mucho mayor riesgo a nivel sistémico (Leadbetter, 2005). El empleo de los AINES en las tendinopatías es controvertido, dichos fármacos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, ocasionando una disminución en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias. Aunado a eso, tienen un efecto analgésico, probablemente independiente de la acción antiinflamatoria (Leadbetter, 2005). Por su parte la aplicación local de corticoesteroides incluye atrofia subcutánea o necrosis grasa, despigmentación o hiperpigmentación, en el tendón específicamente puede ocasionar su rotura, así como la destrucción acelerada de las articulaciones u osteólisis. Las revisiones sistemáticas publicadas con respecto al efecto que tiene la infiltración de corticoesteroides en epicondilitis y en la tendinopatía del manguito de los rotadores, por citar un ejemplo, han confirmado el efecto inicial beneficioso (3 semanas) sin embargo, no hay evidencia en cuanto a resultados a largo plazo y/o índices de recaída. Así mismo, se sabe los tendones han llegado al punto de rotura debido a que disminuyen la fuerza tensil del tendón (Rees, Wilson & Wolman, 2006).

Por otro lado, se han empleado tratamientos menos frecuentes por medio de heparina, dextrosa, proloterapia con glucosa/ropivacaína/lidocaína, aprotinina, polidocanol, trinitrato de glicerol, glucosaminoglicanos poli sulfatados, factores de crecimientos autólogos (plasma rico en plaquetas), células madre. El empleo de la heparina, un anticoagulante, caracterizado por tener efectos profilácticos y terapéuticos en las trombosis arteriales y venosas (Tatari *et al.*, 2001), en la tendinopatía aguda ha mostrado tener efectos positivos debido a la disminución de adhesiones y trasudados de fibrina, sin embargo, en la patología crónica, tiene un efecto negativo ya que no evita el proceso degenerativo, a la fecha no existe evidencia que respalde el uso de esta terapia de forma sistémica (Rees *et al.*, 2006). La dextrosa ha sido usada en el tratamiento de afecciones del sistema musculoesquelético lo cual incluye las tendinopatías, a través de la proloterapia, la cual consiste en inyectar una pequeña cantidad de una solución irritante en torno a la inserción del tendón o ligamento, con la finalidad de provocar una reacción inflamatoria para iniciar el proceso de cicatrización y síntesis de colágeno, sin embargo, los estudios no son concluyentes (Maxwell *et al.*, 2007). La glucosa/ropivacaína/lidocaína, mediante proloterapia combinada con ejercicios excéntricos, mostró una mejoría clínica más rápida que el trabajo excéntrico aislado (Yelland *et al.*, 2011).

Existen otros tratamientos más específicos dirigidos a las enzimas que ocasionan la degeneración del tendón, tal es el caso de la aprotina (Trasylol), inhibidor de la proteasa de amplio espectro usada comúnmente en cirugía cardíaca para la reducción profiláctica de las pérdidas sanguíneas, sin embargo, ya fue retirada del mercado. El uso de polidocanol, agente esclerosante de vasos sanguíneos, permitió disminuir la neovascularización y la inervación sensitiva, es únicamente una técnica experimental debido a que no se han publicado estudios aleatorizados. El uso de trinitrato de glicerol y glucosaminoglicanos poli sulfatados se han empleado en la tendinopatía aquilea, disminuyendo el dolor, es necesario más evidencia que corrobore el mecanismo de acción (Rees *et al.*, 2006).

El plasma rico en plaquetas (PRP) es actualmente la estrategia más explotada en la práctica clínica para proporcionar un estímulo regenerativo para la curación del tendón, aunque con resultados debatibles. En una revisión sistemática reciente, Filardo *et al.* (2018) resaltan los controvertidos resultados de las aplicaciones de PRP, los tendones rotulianos y tendinopatía lateral de codo parecen beneficiarse de las inyecciones de PRP, mientras que, en el tendón de Aquiles, la aplicación de PRP no está indicada ni como abordaje preventivo ni como tratamiento posquirúrgico. En este mismo contexto, las células madre son útiles y atractivas debido a que tienen la capacidad de diferenciarse en tenocitos, condrocitos y fibroblastos, han demostrado a su vez, promover la cicatrización en modelos de tendinopatía aguda, sin embargo, no se han publicado resultados a largo plazo (de Vos *et al.*, 2010a; 2010b).

Por otro lado, en Ingeniería de tejidos se emplean técnicas para el tratamiento de la tendinopatía degenerativa, con la finalidad de solucionar dicho defecto tisular, para ello, se han hecho estudios en modelos animales o *in vitro*, se propone el uso de soportes de biomateriales compatibles y biodegradables (Fernández *et al.*, 2010), el uso de polímeros de fuentes naturales debido a su alta disponibilidad y bajo costo que incluyen fibroína de seda (Yao, Liu & Fan, 2016), colágeno (Purcel, 2016), gelatina (Selle *et al.*, 2015) y hialuronato (Liang *et al.*, 2014). De los cuales, el ácido hialurónico es uno de los materiales más prometedores en el tratamiento de lesiones ortopédicas ya sea solo o combinado (Pereira *et al.*, 2018). También se han propuesto polímeros sintéticos entre los que destacan el ácido poli láctico (PLA), la policaprolactona (PCL) (Banik *et al.*, 2016) y el poliuretano (PU) (Evrova *et al.*, 2016) debido a su adaptabilidad, reproducibilidad y baja inmunogenicidad. Entre los biomateriales para mejorar las propiedades mecánicas se utilizaron nano cristales de celulosa para reforzar matrices de mezcla de polímeros naturales / sintéticos de poli- ϵ -caprolactona / quitosano (PCL / CHT) (Domingues *et al.*, 2016). De manera similar, los copolímeros basados en PLA mezclados con colágeno y sulfato de condroitina mostraron una buena integración tisular y han contribuido a la síntesis de tejidos después de 12 semanas de implantación subcutánea en ratas.

La terapia génica también es una estrategia atractiva para las tendinopatías, proporcionando secuencias candidatas que promueven la formación de neotendones y la curación del tendón (Ver Abat *et al.*, 2018 para una revisión extensa). Los protocolos propuestos se basan en la transferencia de genes mediante la administración de moléculas de la MEC (Jiang *et al.*, 2016), factores de crecimiento (Cai *et al.*, 20013; Hasslund *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2016), moléculas antiinflamatorias (Tian *et al.*, 2015) o micro RNA contra proteínas cinasas (Gao *et al.*, 2016) entre otros. La viabilidad de estos tratamientos en modelos animales brinda una esperanza razonable para una pronta aplicación en pacientes.

En resumen, hoy en día existen numerosos procedimientos para conseguir la reconstrucción del tejido tendinoso y se busca aquel que sea más efectivo para el tratamiento de la tendinopatía degenerativa y se establezcan las indicaciones de dicha posibilidad terapéutica (Tabla 2).

Tabla 2 Tratamientos farmacológicos y de ingeniería de tejidos en las tendinopatías

Tratamiento	Observaciones	Referencia
AINES	Riesgos a nivel sistémico, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa disminuyendo la síntesis de prostaglandinas inflamatorias.	Leadbetter, 2005.
Corticoesteroides	Atrofia subcutánea o necrosis grasa, despigmentación o hiperpigmentación, disminución de la fuerza tensil, destrucción acelerada de las articulaciones u osteólisis.	Rees <i>et al.</i> , 2006.
Heparina	Disminución de las adhesiones y trasudados de fibrina en la patología aguda. En la patología crónica tiene un efecto negativo y no previene la degeneración.	Rees <i>et al.</i> , 2006.
Dextrosa. Glucosa/ropivacaína/ Lidocaína	Empleada en proloterapia, para provocar una reacción inflamatoria e iniciar el proceso de cicatrización y síntesis de colágeno.	Maxel <i>et al.</i> , 2007; Yellend <i>et al.</i> , 2011.
Polidocanol	Agente esclerosante de vasos sanguíneos para la disminución de la neovascularización e inervación sensitiva.	Ress <i>et al.</i> , 2006.
Trinitrato de glicerol, glucosaminoglicanos poli sulfatados	Empleados para la disminución del dolor, es necesario evidencias que corrobore su mecanismo de acción.	Ress <i>et al.</i> , 2006.
Plasma rico en plaquetas, células madre	Estimulo regenerativo, promover la cicatrización en modelos de tendinopatía aguda, no hay resultados a largo plazo.	De Vos <i>et al.</i> , 2010a; 2010b.
Biomateriales: colágeno, gelatina, ácido hialurónico, fibroína de seda	Efectos positivos con el uso de soportes de biomateriales compatibles y biodegradables de alta disponibilidad y bajo coste en modelos animales	Fernández <i>et al.</i> , 2010; Yao <i>et al.</i> , 2016; Purcel, 2016; Selle <i>et al.</i> , 2015; Liang <i>et al.</i> , 2014; Pereira <i>et al.</i> , 2018.
Ácido poliláctico, policaprolactona, poliuretano, nano cristales de celulosa, quitosano con colágeno y sulfato de condroitina	Polímeros sintéticos con ventajas como: adaptabilidad, reproducibilidad y baja inmunogenicidad, contribución a partir de la síntesis de tejidos hasta después de 12 semanas de implantación subcutánea en ratas.	Evrova <i>et al.</i> , 2016; Domingues <i>et al.</i> , 2016;
Terapia génica, factores de crecimiento, moléculas antiinflamatorias, micro RNA, proteínas cinasas	Brinda secuencias que promueven la formación de neotendones y la curación del tendón. Administrando moléculas a la matriz extracelular	Abat <i>et al.</i> , 2018; Jiang <i>et al.</i> , 2016; Cai <i>et al.</i> , 2013; Hasslund <i>et al.</i> , 2014; Tang <i>et al.</i> , 2016; Tian <i>et al.</i> , 2015; Gao <i>et al.</i> , 2016.

Modelos animales para el estudio de la tendinopatía

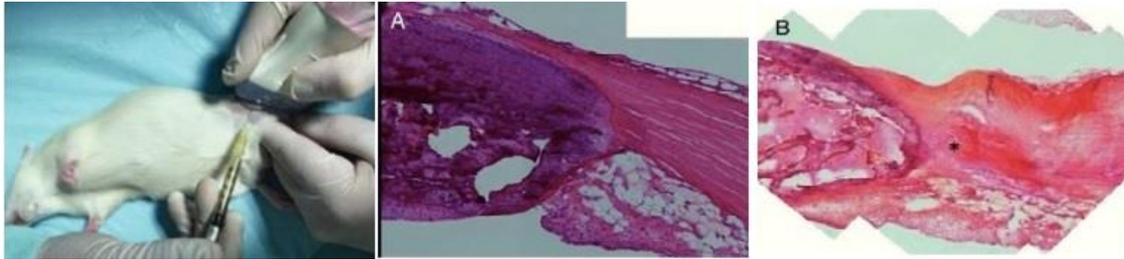
Los modelos animales permiten extrapolar algunas características de enfermedades humanas, con la finalidad de estudiar la etiología, diagnóstico y tratamientos. Se fundamentan en el hecho de considerar a otras especies como modelos en miniatura de los problemas humanos (Rodríguez, 2007). Son herramientas útiles para evaluar los tejidos en diferentes niveles organizacionales y etapas de la enfermedad. En el caso de la tendinopatía, se han desarrollado diferentes modelos que mimetizan ciertos aspectos de la patogénesis y características de la tendinopatía que involucran desde daños subcrónicos inducidos mecánicamente, que suponen el mecanismo que ocurre normalmente en el humano a daño inducido química o biológicamente que son poco invasivos y reproducibles (Dirks & Warden, 2011). Con ello, se pueden dilucidar los primeros cambios asociados con la tendinopatía, las vías implicadas en el inicio y la progresión de los daños del tendón, para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y curativas.

Soslowsky *et al.* (2007) generaron un modelo de tendinopatía del tendón supraespinoso en ratas sprague dawley, basado en el uso excesivo como un factor etiológico en el cual se aplica un régimen de carrera en una plataforma inclinada durante 4 meses, con lo que logran reproducir los cambios histológicos y biomecánicos tales como un aumento en la celularidad y desorganización de las fibras de colágeno acompañados por deterioro mecánico (disminución de fuerza y elasticidad) consistente con lo que se ha visto en la tendinopatía humana. Así mismo, Cho *et al.* (2011), implementaron un protocolo de ejercicio inducido por estimulación eléctrica para simular la contracción excéntrica, repetitiva y desigual del tríceps sural en ratas, en los análisis histológicos encontraron una mayor celularidad de los fibroцитos, una disposición desorganizada de las fibras de colágeno a las 6 semanas de ejercicio, así como un aumento en la expresión de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) a las 2 semanas de ejercicio que disminuyó después de 6 semanas. En el modelo de tendón calcáneo por sobreuso Pingel *et al.* (2013) aplicaron un régimen intenso de carrera cuesta arriba, durante 7 semanas y reportaron también una desorganización de las fibras de colágeno y un incremento en la densidad celular de mastocitos.

Otro modelo experimental basado en la teoría del daño en la matriz extracelular fue propuesto por Lee *et al.* (2006) en el cual realizaron una incisión en la piel sobre la articulación de la rodilla y rótula de ratas y aplicaron una carga directa en el tendón rotuliano con lo que produjeron pérdida de las propiedades mecánicas del tendón, así como alteraciones microestructurales que replican las características clave de la tendinosis (Curwin, 1996).

Backman *et al.* (1990), presentan un modelo experimental para la inducción de paratenonitis crónica de Aquiles con tendinosis en el conejo. Emplearon una máquina de patadas e indujeron contracciones activas de los músculos tríceps mediante estimulación eléctrica. Reportaron cambios degenerativos del tendón y aumento del número de capilares, infiltrados de células inflamatorias, edema y fibrosis en el paratenón. También en conejo, Archambault *et al.* (2001), emplearon estimulación muscular controlada para sobrecargar el tendón de Aquiles durante 11 semanas, con el objetivo de evaluar la respuesta del tendón a la carga repetitiva crónica. Observaron aumento en la expresión de ARNm de colágeno tipo III y MMPs, sin embargo, no encontraron signos de lesión en estudios histológicos de tendones y paratenones por lo que sugieren que los tendones no se sobrecargaron más allá de su capacidad de reparación.

Otras estrategias para la generación de modelos de tendinopatía involucran el uso de agentes químicos o biológicos que presentan la ventaja de ser menos complicados y producen daños constantes en los tendones. Por ejemplo, el uso de colagenasa inyectada en el tendón de rata induce un aumento en la celularidad, desorganización del colágeno, e incremento en la vascularización del tejido (Soslowsky *et al.*, 1996), también se reportó respuesta inflamatoria dos semanas después de la inyección de colagenasa en el tendón rotuliano de rata, así como, metaplasia cartilaginosa y osificación a las 16 semanas (Fu *et al.*, 2009). No obstante, en estudios más prolongados se reportó que 8 meses después de la inyección de colagenasa los tendones habían sanado (Lui *et al.*, 2009). Estudios recientes muestran que el modelo experimental de tendinopatía rotuliana en ratas induce la degeneración y distorsión de la arquitectura del tendón rotuliano en su porción proximal, situación similar a la observada en la tendinopatía rotuliana humana (Domínguez *et al.*, 2017) (Figura 3). Dado que en algunos casos las tendinopatías comienzan con un proceso inflamatorio seguido de degeneración, se han empleado inyecciones de citocinas en los tendones rotulianos del conejo, sin embargo, solo provocaron una leve lesión en el tendón que fue reversible, lo que la convierte en un modelo poco confiable de tendinopatía. Se ha propuesto el uso de prostaglandinas (PGE) para el desarrollo de modelos de tendinopatía, la administración repetidas de PGE en tendones de Aquiles de rata, provoca inflamación aguda a las dos semanas del tratamiento que gradualmente cambió a fibrosis del paratenón junto con adherencias y degeneración a las cinco semanas (Sullo *et al.*, 2001) aumento de la celularidad, desorganización y degeneración de la matriz de colágeno y una disminución del diámetro de las fibrillas de colágeno en el tendón rotuliano de conejo (Khan, Li & Wang, 2005) por lo que el uso de PGE permite reproducir resultados similares a la tendinopatía humana.

Figura 3 Modelo experimental de tendinopatía rotuliana

Tejido tendinoso normal (A) y con tendinopatía (B) *desorganización de las fibras
Fuente: Tomada y modificada de Domínguez *et al.*, 2017

Gran parte de la investigación actual emplea los modelos animales para estudiar agentes que favorecen el proceso de reparación del tendón. Se han propuesto escalas de puntuación histológica y su correlación con las alteraciones biomecánicas (Rosenbaum *et al.*, 2009). Se han validado terapias preventivas como la heparina o el rivaroxabán (Eren *et al.*, 2018). Se reportó que la piperina (alcaloide presente en la pimienta negra, con efectos analgésicos y antiinflamatorios) administrada oralmente, mejora la lesión del tendón de Aquiles en rata inducida por collagenasa (Gong *et al.*, 2018). Así mismo la administración oral de doxiciclina (inhibidor de amplio espectro de las MMPs) en un modelo de lesión y reparación del manguito rotador en rata muestran una mayor metacromasia y organización del colágeno en la entesis de curación y acelera el tiempo de recuperación (Bedi *et al.*, 2010) la administración oral de doxiciclina también aceleró la remodelación de la matriz y la biomecánica dinámica y de equilibrio de los tendones de Aquiles de rata, reparados quirúrgicamente (Nguyen *et al.*, 2017) los autores sugieren que la inhibición de las MMP en la etapa óptima del proceso de reparación puede acelerar la reparación del tendón de Aquiles y mejorar las propiedades biomecánicas, especialmente cuando se combina con el tratamiento quirúrgico. En otro modelo de tratamiento quirúrgico en rata, se demostró que el plasma rico en plaquetas (PRP) mejora la reparación del manguito rotador, interesantemente, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no afecta la eficacia del PRP (Meadows *et al.*, 2017), lo cual es importante dado el uso frecuente de los AINE en estos padecimientos. Recientemente se propone la administración local sostenida de microesferas porosas cargadas con sustancias activas tales como simvastatina (Jeong *et al.*, 2018) o dexametasona (Choi *et al.*, 2020) en modelos de tendinitis inducida por collagenasa, en ambos casos previnieron eficazmente la degeneración del tendón mejorando el contenido de colágeno y las propiedades biomecánicas. Un sofisticado sistema de liberación de membranas nanofibras de poli (D, L-lactido-co-glicólido) embebidas de Doxiciclina, se emplean con éxito para promover la reparación de lesiones del tendón de Aquiles en rata (Weng *et al.*, 2020).

De este modo la comprensión de la tendinopatía y sus tratamientos viene en su mayoría de una amplia variedad de modelos ya que aparentemente el modelo perfecto no existe, cada uno tiene sus ventajas y desventajas. En un momento dado pueden extrapolarse a ciertos pacientes, basándose en sus características únicas.

Conclusiones

Actualmente el fracaso de los tratamientos empleados en la tendinopatía degenerativa inicia desde la mala comprensión de la fisiopatología del tejido, debido a la complejidad de la misma, si bien, el tendón es un tejido poco irrigado, lo cual dificulta de manera importante su recuperación, el empleo de terapias antiinflamatorias aborda la tendinopatía de manera paliativa, el dolor del paciente disminuye, sin embargo, a nivel histológico la degeneración sigue avanzando hasta llegar al punto de rotura, lo cual únicamente se repara por medio de un procedimiento quirúrgico.

Es por ello, que se requieren de nuevas vías de investigación sobre los procesos neuroquímicos que acontecen en la zona, dado que hay evidencias de mayor concentración de moléculas que generan el daño, y de esta manera tratar la tendinopatía degenerativa de manera adecuada y sin repercusiones para el paciente.

El diseño de tratamientos novedosos tanto farmacológicos como de ingeniería de tejidos y terapia génica, requieren de una validación que en la mayoría de los casos es posible gracias al uso de modelos animales que mimetizan el origen o los cambios morfológicos y funcionales presentes en la patología humana.

Agradecimientos

Los autores reconocen el apoyo del Dr. JIMÉNEZ-BRAVO LUNA, Miguel Ángel† (QEPD) investigador del Instituto Nacional de Pediatría como colaborador del presente trabajo y especialmente por su entrega y dedicación al proyecto de tesis doctoral de Subervier-Ortiz Laura. Agradecemos también el apoyo financiero al Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP) por la beca No. 231836 de Subervier-Ortiz Laura.

Referencias

Abat F., Alfredson H., Cucchiari M., Madry F., Marmotti. A., Mouton C., Oliveira J. M., Pereira H., Peretti G. M., Spang C., Stephen J., van Bergen C. J. A. & de Girolamo L. (2018). Current trends in tendinopathy: consensus of the ESSKA basic science committee. Part II: treatment options. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 5(1), 38.

Ackermann P. W. & Renström, P. (2012). Tendinopathy in sport. *Sports Health*, 4(3), 193-201.

Ali H. M. (2012). Patellar Tendinopathy: A Physiotherapist's Perspective. *International Journal of Clinical Medicine*, 3(2), 1-4.

Archambault J. M., Hart D. A. & W. Herzog W. (2001). Response of rabbit Achilles tendon to chronic repetitive loading. *Connective Tissue Research*, 42(1), 13-23.

Backman C., Boquist L., Friden J., Lorentzon R. & Toolanen G. (1990). Chronic Achilles paratenonitis with tendinosis: An experimental model in the rabbit. *Journal Orthopaedic Research*, 8(4),541-547.

Banik B. L., Lewis G. S. & Brown J. L. (2016). Multiscale Poly-(ϵ -caprolactone) Scaffold Mimicking Nonlinearity in Tendon Tissue Mechanics. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2(1), 1–9.

Bedi A., Fox A. J., Kovacevic D., Deng X. H., Warren R. F. & Rodeo S. A. (2010). Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(2), 308-317.

Benjamin M. & Ralphs J. R. (1997). Tendon and ligaments an overview. *Histology & Histopathology*, 12(4) 1135-1144.

Cai T.Y., Zhu W., Chen X. S., Zhou S. Y, Jia L. S. & Sun Y. Q. (2013). Fibroblast growth factor 2 induces mesenchymal stem cells to differentiate into tenocytes through the MAPK pathway. *Molecular Medicine Reports*, 8(5), 1323–1328.

Cho N. S, Hwang J. H., Lee Y.T. & Chae S.W. (2011). Tendinosis-like histologic and molecular changes of the Achilles tendon to repetitive stress: a pilot study in rats. *Clinical Orthopedic and Related Research*, 469(11), 3172-3180.

Choi S., Song M. H., Shim K. S., Kim H. J., Lim Y. M., Song H. R., Park K., & Kim S. E. (2020). Therapeutic Efficacy of Intratendinous Delivery of Dexamethasone Using Porous Microspheres for Amelioration of Inflammation and Tendon Degeneration on Achilles Tendinitis in Rats. *Biomed Research International*, 2020,5052028.

Cook J. L., Khan K. M., Kiss Z. S., Purdam C. R., & Griffiths L. (2000). Prospective imaging study of asymptomatic patellar tendinopathy in elite junior basketball players. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 19(7), 473-479.

- Curwin S.L. (1994). The etiology and treatment of tendinitis. En: Oxford textbook of Sports Medicine. Editorial Oxford University, Oxford, 512-528.
- Curwin. S. L. (1996). Tendon injuries: Pathophysiology and treatment. *Athletic Injuries and Rehabilitation*, 27-53.
- De Vos R. J., Weir A, Van Schie H. T, Bierma-Zeinstra S. M, Verhaar J. A. & Weinans H., Tol J. L. (2010b). Platelet-rich plasma injection for chronic-Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Jama*, 303(2), 144-149.
- De Vos R.J., Van Veldhoven P.L, Moen M.H, Weir A, Tol J.L & Maffulli N. (2010a). Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *British Medical Bulletin*, 95(1), 63-77.
- Dirks R. C. & Warden S. J. (2011). Models for the study of tendinopathy. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interaction*, 11(2), 141-14.
- Docheva D., Müller S. A., Majewski M. & Evans C. H. (2015). Biologics for tendon repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 84, 222–239.
- Domingues R. M., Chiera S., Gershovich P., Motta A., Reis R. L. & Gomes M. E. (2016). Enhancing the biomechanical performance of anisotropic Nanofibrous scaffolds in tendon tissue engineering: reinforcement with cellulose nanocrystals. *Advanced Healthcare Materials*, 5(11), 1364–1375.
- Domínguez D., Contreras-Muñoz P., Lope S., Marotta M. & Rodas G. (2017). Generación de un nuevo modelo de tendinopatía rotuliana en ratas que imita la patología deportiva humana: estudio piloto. *Apunts in Medicine Sport*, 52(194), 53-59.
- Eren Y., Adanır O., Dinçel Y. M., Genç E., Arslan Y. Z. & Çağlar A. (2018). Effects of low molecular weight heparin and rivaroxaban on rat Achilles tendon healing. *Joint diseases & Related Surgery*, 29(1), 13-19.
- Evrova O., Houska J., Welti M., Bonavoglia E., Calcagni M., Giovanoli P., Vogel V. & Buschmann J. (2016). Bioactive, elastic, and biodegradable emulsion electrospun DegraPol tube delivering PDGF-BB for tendon rupture repair. *Macromolecular Bioscience*, 16(7), 1048–1063.
- Federer A. E., Steele J. R., Dekker T. J, Liles J. L., Samuel B. Adams S. B. (2017). Tendonitis and Tendinopathy: What Are They and How Do They Evolve? *Foot and Ankle Clinics*, 22(4), 665-676.
- Fernández T. F., Baró F., Fernández A., Guillén M. & Guillen P. (2010). Conceptos actuales de la fisiopatología de las tendinopatías. *Ingeniería tisular*, 45(168), 259-264.
- Filardo G., Di Matteo B., Kon E., Merli G., & Marcacci M. (2018). Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatology Arthroscopy*, 26(7), 1984–1999.
- Franchi M., Trirè A., Quaranta M., Orsini E. & Ottani V. (2007). Collagen Structure of Tendon Relates to Function. *The Scientific World Journal*, 7, 404–420.
- Fu S. C., Chan K. M., Chan L. S., Fong D. T. & Lui P.Y. (2009). The use of motion analysis to measure pain-related behaviour in a rat model of degenerative tendon injuries. *Journal Neuroscience Methods*, 179(2), 309-318.
- Gao Y., Zhang Y., Lu Y., Wang Y., Kou X., Lou Y. & Kang Y. (2016). TOB1 deficiency enhances the effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on tendon-bone healing in a rat rotator cuff repair model. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(1), 319–329.
- Gaut L. & Duprez D. (2016). Tendon development and diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*, 5(1), 5–23.

- Gong F., Cui L., Zhang X., Zhan X., Gong X. & Wen Y. (2018). Piperine ameliorates collagenase-induced Achilles tendon injury in the rat. *Connective Tissue Research*, 59(1), 21-29.
- Hasslund S., Dadali T., Ulrich-Vinther M., Søballe K., Schwarz E. M. & Awad H. A. (2014). Freeze-dried allograft-mediated gene or protein delivery of growth and differentiation factor 5 reduces reconstructed murine flexor tendon adhesions. *Journal of Tissue Engineering*, 5, 1–8.
- Holmes D. F., Lu Y., Starborg T. & Kadler K. E. (2018). Collagen Fibril Assembly and Function. *Current Topics in Developmental Biology*, 130, 107-142.
- Ibarra L.G., Segura V. H., Chávez D. D., Borunda O., Chávez T., Ridaura C. & Macías S. I., (2013). Las enfermedades y traumatismos del sistema musculo esquelético. Un análisis del INR de México, como base para su clasificación y prevención. Instituto Nacional de Rehabilitación de México, Secretaría de Salud. Recuperado de <https://www.inr.gob.mx/Descargas/opsoms/lasEnfermedadesTraumatismosSistemaMusculoEsqueletico.pdf>.
- Jaén T. F. F., Pazos F. B, Jiménez A. F, Vicente M. G. & García P. G. (2010). Conceptos actuales de la fisiopatología de las tendinopatías. *Ingeniería tisular. Apunts Sport Medicine*, 45(168), 259-264.
- Jeong C., Kim S. E., Shim K. S., Kim H. J., Song M. H., Park K. & Song H. R. (2018). Exploring the In Vivo Anti-Inflammatory Actions of Simvastatin-Loaded Porous Microspheres on Inflamed Tenocytes in a Collagenase-Induced Animal Model of Achilles Tendinitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 820-835.
- Jiang Y., Shi Y., He J., Zhang Z., Zhou G., Zhang W., Cao Y. & Liu W. (2016). Enhanced tenogenic differentiation and tendon-like tissue formation by tenomodulin overexpression in murine mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering Regenerative Medicine*, 11(9), 2525-2536.
- Jurado A. & Medina I. (2008). Tendón. Valoración y tratamiento en fisioterapia. Barcelona. 1ª Edición. Editorial Paidotribo.
- Kastelic J., Galeski A. & Baer E. (1978). The multicomposite structure of tendon. *Connective Tissue Research*. 6(1), 11-23.
- Khan K. M., Bonar F., Desmond P. M., Cook J. L., Young D. A., Visentini P. J., & Dowling R. J. (1996). Patellar tendinosis (jumper's knee): findings at histopathologic examination, US, and MR imaging. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *Radiology*, 200(3), 821-827.
- Khan M. H., Li Z. & Wang J.H. (2005). Repeated exposure of tendon to prostaglandin-E2 leads to localized tendon degeneration. *Clinic Journal Sport Medicine*, 15(1), 27-33.
- King D., Yakubek G., Chughtai M., Khlopas A., Saluan P., Mont M. A. & Genin J. (2019). Quadriceps tendinopathy: a review part 1: epidemiology and diagnosis. *Annals of Translational Medicine*, 7(4), 71.
- Kontogiorgis C. A., Papaioannou P., & Hadjipavlou-Litina D. J. (2005). Matrix metalloproteinase inhibitors: a review on pharmacophore mapping and (Q) SARs results. *Current Medicinal Chemistry*, 12(3), 339-355.
- Leadbetter W. (2005) Anti-inflammatory therapy in tendinopathy: the role of nonsteroidal drugs and corticosteroid injections. En: Maffulli N., Renström P., Leadbetter W., editores. *Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine*. London. Editorial, Springer-Verlag, London Limited.
- Lee H., Wang V. M., Laudier D. M., Schaffler M. B. & Flatow E. L. (2006). A novel in vivo model of tendon fatigue damage accumulation. *Trans Orthopaedic Research Society*, 31, 1058.
- Li H. Y. & Hua Y. H. (2016). Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Research International*, 2016, ID 6492597, 1-9.

- Liang J. I., Lin P. C., Chen M. Y., Hsieh T. H., Chen J. J. & Yeh M. L. (2014). The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing Achilles tendon in rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25(1), 217–227.
- Littlewood C., Bateman M., Brown K., Bury J., Mawson S., May S., & Walters S. J. (2016). A self-managed single exercise programme versus usual physiotherapy treatment for rotator cuff tendinopathy: a randomised controlled trial (the SELF study). *Clinical Rehabilitation*, 30(7), 686-696.
- Lui P. P., Fu S.C., Chan L.S., Hung L.K. & Chan K.M. (2009) Chondrocyte phenotype and ectopic ossification in collagenase induced tendon degeneration. *The Journal Histochemistry Cytochemistry*, 57(2), 91-100.
- Macías-Hernández S. I. & Pérez-Ramírez L. E. (2015). Fortalecimiento excéntrico en tendinopatías del manguito de los rotadores asociadas a pinzamiento subacromial. Evidencia actual. *Cirugía y Cirujanos*, 83(1), 74-80.
- Maffulli N., Walley G., Sayana M. K., Longo U. G., & Denaro V. (2008). Eccentric calf muscle training in athletic patients with Achilles tendinopathy. *Disability and Rehabilitation*, 30(20-22), 1677-1684.
- Magnusson S. P., Langberg H., & Kjaer, M. (2010). The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nature reviews. Rheumatology*, 6(5), 262–268.
- Maquirriain J. & Kokalj A. (2013). Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness. *Georgian Medical News*, 222, 36–43.
- Martin R. L., Chimenti R., Cuddeford T., Houck J., Matheson J. W., McDonough C. M., Paulseth S. Wukich D. K. & Carcia C. R. (2018). Achilles Pain, Stiffness, and Muscle Power Deficits: Midportion Achilles Tendinopathy Revision 2018. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 48(5), 2-11.
- Maxwell N. J., Ryan M. B., Taunton J. E., Gillies J. H., & Wong A. D. (2007). Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *American Journal of Roentgenology*, 189(4), W215–W220.
- Meadows M. C., Levy D. M., Ferry C. M., Gardner T. R., Teratani T., Ahmad C.S. (2017) Effects of Platelet-Rich Plasma and Indomethacin on Biomechanics of Rotator Cuff Repair. *American Journal of Orthopedic (Belle Mead NJ)*, 46(5), E336-E343.
- Medina D. (2012). Guía de práctica clínica de las tendinopatías: diagnóstico. *Apunts Sports Medicine*, 47(176), 143-168.
- Millar N. L., Hueber A. J., Reilly J. H., Xu Y., Fazzi U. G., Murrell G. A., & McInnes I. B. (2010). Inflammation is present in early human tendinopathy. *The American journal of Sports Medicine*, 38(10), 2085-2091.
- Naranjo T. A., Noguera-Salva F. & Guerrero F. F. (2009). La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *Revista Española de Patología*, 42(4) 249–261.
- Nguyen Q. T., Norelli J. B., Graver A., Ekstein C., Schwartz J., Chowdhury F., Drakos M. C., Grande D. A., & Chahine N. O. (2017). Therapeutic Effects of Doxycycline on the Quality of Repaired and Unrepaired Achilles Tendons. *The American Journal of Sports Medicine*, 45(12), 2872-2881.
- O'Brien M. (1992). Functional anatomy and physiology of tendons. *Clinics in Sports Medicine*, 11(3), 505-520.
- Pereira H., Sousa D. A, Cunha A., Andrade R., Espregueira-Mendes J., Oliveira J. M., & Reis R. L. (2018). Hyaluronic Acid. *Hyaluronic Acid. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1059, 137–153.

- Pingel J., Wienecke J., Kongsgaard M., H. Behzad H., T. Abraham T., Langberg H. & Scott A. (2013). Increased mast cell numbers in a calcaneal tendon overuse model. *Scandinavian Journal in Medicine Science Sports*, 23(6): e353-e360.
- Pruna R., Medina D., Rodas Font G., & Artells R. (2013). Tendinopatía rotuliana. Modelo de actuación terapéutico en el deporte. *Medicina Clínica*, 141(3), 119-124.
- Purcel G. (2016). Collagen-based nanobiomaterials: challenges in soft tissue engineering. En: *Nanobiomaterials in soft tissue engineering: applications of Nanobiomaterials*. Editor: Alexandru Mihai Grumezescu, Editorial, William Andrew, Norwich, 173–200.
- Rees J. D., Wilson A. M. & Wolman R. L. (2006). Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford, England)*, 45(5), 508–521.
- Rodríguez E. Y. (2007). Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades Humanas. *Acta Bioethica*, 13(1), 25-40.
- Rosenbaum A. J., Wicker J. F., Dines J. S., Bonasser L., Razzano P., Dines D. M., & Grande D. A. (2010). Histologic stages of healing correlate with restoration of tensile strength in a model of experimental tendon repair. *Journal of Hospital for Special Surgery*, 6(2), 164-170.
- Scott A., Cook J. L., Hart D. A., Walker D. C., Duronio V., & Khan K. M. (2007). Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis & Rheumatism*, 56(3), 871-881.
- Scott A., Huisman E., & Khan K. (2011). Conservative treatment of chronic Achilles tendinopathy. *Canadian Medical Association Journal*, 183(10), 1159–1165.
- Screen H. R., Berk D. E., Kadler K. E., Ramirez F. & Young M. F. (2015). Tendon functional extracellular matrix. *Journal of Orthopaedic Research*, 33(6), 793–799.
- Selle H. K., Bar-On B., Marom G. & Wagner H. D. (2015). Gelatin yarns inspired by tendons structural and mechanical perspectives. *Materials Science Engineering*. 47, 1-7.
- Silver, F. H., Freeman, J. W. & Sehra, G. P. (2003). Collagen self-assembly and the development of tendon mechanical properties. *Journal of Biomechanics*, 36(10), 1529–1553.
- Soslowsky L. J., Carpenter J. E., De Bano C. M., Banerji I. & Moalli M. R. (1996). Development and use of an animal model for investigations on rotator cuff disease. *Journal Shoulder Elbow Surgery*, 5(5), 383-392.
- Soslowsky L. J., Thomopoulos S., Tun S., Flanagan C. L., Keefer C. C., Mastaw J. & Carpenter J. E. (2000). Neer Award 1999. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. *Journal Shoulder Elbow Surgery*, 9(2), 79-84.
- Sullo A., Maffulli N., Capasso G. & Testa V. (2001). The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy. *Journal Orthopaedic Science*, 6(4), 349-57.
- Tang J. B., Wu Y. F., Cao Y., Chen C. H., Zhou Y. L., Avanesian B., Shimada M., Wang X. T. & Liu P. Y. (2016). Basic FGF or VEGF gene therapy corrects insufficiency in the intrinsic healing capacity of tendons. *Scientific Reports*, 6, 1–12.
- Tatari H., Koşay C., Baran O., Özcan O., Özer E. & Ulukuş C. (2001). Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 9, 247–253.
- Thorpe C. T., Birch H. L., Clegg P. D., & Screen H. R. (2013). The role of the non-collagenous matrix in tendon function. *International Journal of Experimental Pathology*, 94(4), 248–259.

- Tian F., Ji X. L., Xiao W. A., Wang B. & Wang F. (2015). CXCL13 promotes the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) on tendon-bone healing in rats and in C3HIOT1/2 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), 3178–3187.
- Torres J.S.S., Cerón L.F.Z, López J.A.V, Amézquita C.A.N, Sánchez L.P.M, Bernal S.I.F. (2015). La matriz extracelular: un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. *Morfología*, 7(1), 12-35.
- Weng C. J., Lee D., Ho J. & Liu S.J. (2020). Doxycycline-Embedded Nanofibrous Membranes Help Promote Healing of Tendon Rupture. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 125-136.
- Yao D., Liu H. & Fan Y. (2016). Silk scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Experimental Biology and Medicine*, 241(3), 238–245.
- Yelland M. J., Sweeting K. R, Lyftogt J. A., Ng S.K, Scuffham P. A. & Evans K. A. (2011). Prolotherapy injections and eccentric loading excercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *British Journal of Sports Medicine*, 45(5), 421-428.

Xoconostle (*Opuntia spp.*) como fuente de compuestos bioactivos para alimentos funcionales

Xoconostle (*Opuntia spp.*) as a source of bioactive compounds for functional foods

MENDOZA-MENDOZA, Bethsua*, MONTER-JUAREZ, Francisco, ROMO-MEDELLÍN, Leiry Desireth y ESTRADA-FERNANDEZ, Ana Guadalupe

ID 1^{er} Autor: *Bethsua, Mnedoza-Mendoza* / **Google Scholar:** Q-iPpdgAAAAJ, **CVU CONACYT ID:** 373017

ID 1^{er} Coautor: *Francisco, Monter-Juarez*

ID 2^{do} Coautor: *Leiry Desireth, Romo-Medellín* / **ORC ID:** 0000-0001-5417-3968, **CVU CONACYT ID:** 721486

ID 3^{er} Coautor: *Ana Guadalupe, Estrada-Fernandez* / **Google Scholar:** 1-EiRjlAAAAJ, **CVU CONACYT ID:** 373020

DOI: 10.35429/P.2020.4.19.27

B. Mendoza, F. Monter, L. Romo y A. Estrada

Cuerpo Académico de Industrias Alimentarias, Instituto Tecnológico Superior del Oriente del Estado de Hidalgo, México

*bmendoza@itesa.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

Mexico is a megadiverse country, in terms of natural resources specifically in flora and fauna, there are endemic fruits in each region of the country according to its climate. The central area of the country is characteristic of a semi-arid climate, which favors the prevalence of plants of the *Opuntia* genus, such as the nopal. The states of Puebla, Tlaxcala, State of Mexico and Hidalgo, are characterized by the high consumption, production and commercialization of cladodes of nopal, prickly pear and xoconostle. The latter, specifically, is the least impact of the three mentioned, since its use is rather regional. There are various scientific evidences that show this fruit as a potential of bioactive compounds such as antioxidants, fiber, vitamin, minerals and polyunsaturated fatty acids, in high proportions, compared to citrus or red fruits, which, together with its low cost, makes it that in an attractive raw material for the elaboration of functional or nutraceutical foods.

Xoconostle, Bioactive, Antioxidant

Introducción

El desarrollo de alimentos funcionales en los últimos años ha ido en aumento debido principalmente, al interés de la población por alimentos que, no solo cumplan con la función nutricional, sino también que tengan un efecto benéfico en la salud, reduciendo así el riesgo a padecer enfermedades tales como, sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión (Cortés-Sánchez, *et al.*, 2016). La alimentación balanceada en conjunto con la actividad física, regular y adecuada, son la clave para evitar o revertir estos padecimientos, en este sentido la oferta de alimentos debe responder a estas necesidades, ofreciendo alimentos de alta calidad nutritiva, bajos en azúcar, grasas y ser lo más natural posible, sin afectar a las características organolépticas del producto.

Sin duda, existe una necesidad imperante por tener alimentos inocuos, saludables y suficientes para toda la población, lo que representa grandes retos para los profesionales en el área de la ciencia y la tecnología de los alimentos, en este sentido, existe un crecimiento abrumador en las investigaciones enfocadas en el estudio de las propiedades funcionales de los alimentos, de tal forma que estas puedan aprovecharse al máximo. Así, existe una tendencia hacia observar aquellos alimentos, endémicos, que son baratos y están al alcance de la población en todos los estratos sociales, de tal forma que se implementen nuevas tecnologías que permitan conservar las propiedades funcionales por mas tiempo durante la cadena alimentaria o que puedan incorporarse a otros alimentos de mayor consumo.

El xoconostle, un fruto endémico de las zonas semiáridas de México especialmente en los estados de Puebla, Estado de México, Hidalgo y Guanajuato, con aproximadamente 10,000 toneladas por año (Morales, *et al.*, 2015), es una excelente opción de consumo saludable. Existen algunas evidencias científicas que ponen de manifiesto, la gran cantidad de compuestos bioactivos como antioxidantes, inulina, ácidos orgánicos en incluso ácidos grasos mono y poliinsaturados, presentes en las diferentes partes del fruto. Incluso existen autores que proponen su utilización de forma integral (piel, semillas y pulpa), ya sea como ingrediente en platillos de la cocina mexicana o como materia prima para la elaboración de mermeladas, jugos, ates, y licores, además el uso de semillas y la piel para elaborar harina y enriquecer alimentos o la extracción de pigmentos para colorantes alimentarios.

Por lo anteriormente mencionado, objetivo principal de este trabajo es dar un panorama general informativo a través de la búsqueda y revisión bibliográfica sobre la caracterización química y funcional de xoconostle, así como los hallazgos reportados sobre estudios *in vitro* que revelan la funcionalidad de estos compuestos en el organismo del consumidor, para que de esta forma se puedan encontrar áreas de oportunidad que den pie o inicio hacia más investigaciones.

Xoconostle. Generalidades

El nopal del género *Opuntia* spp. es un género de los más diversificados y abundantes en la República Mexicana, un importante cultivo hortícola en México, principalmente por sus dos variantes tunas dulces y ácidas (Canuto, 2010; Gallegos-Vázquez *et al.*, 2012; Valadez-Moctezuma, 2014). Los frutos dulces llamados tunas y los ácidos llamados xoconostles, en náhuatl “xococ” que significa agrio y “nochtli” tuna. Los xoconostles son frutos ácidos o agridulces producidos por cactáceas, no exclusivamente nopales, ya que en Mesoamérica se nombraba indistintamente como xoconostle a los frutos ácidos de los géneros *Cylindropuntia* DC, *Opuntia* Mill. y *Stenocereus* (Berger) Riccobono *emend.* Buxbaum. En el caso de las *Opuntia*, los xoconostles no se desprenden de los cladodios cuando maduran, persistiendo en condiciones de cultivo durante uno y hasta tres años, a diferencia de las especies productoras de tunas dulces que solo persisten 3 a 4 meses sobre ellos (Scheinval, 2011).

Desde varios puntos de vista el xoconostle es distinguido por ser un importante factor de sustento económico del campesino mexicano, quien lo utiliza en su alimentación y como medicina alternativa. Y en su importancia ecológica, por su resistencia a la sequía debido a su enorme adaptación a los cambios climáticos y su contribución a la formación del suelo. En México, los principales estados productores de xoconostle son: Estado de México, San Luis Potosí, Hidalgo, Puebla y Querétaro y en menor proporción Aguascalientes, Zacatecas y Guanajuato. Estados Unidos es el principal mercado para este producto (SADER, 2016).

Los xoconostles (*Opuntia* spp.) son frutas apreciadas por su mesocarpio carnoso y ácido, además que adicionalmente es barato. Es una baya carnosa, ovoide prácticamente, cilíndrica; sus dimensiones y coloraciones varían según la especie, es de forma umbilicada en el extremo superior lo que se debe la cicatriz que deja la flor, tiene los llamados ahuates donde se distribuyen las espinas en las areolas y conserva la humedad, lo que lo hace un fruto jugoso y fresco. Prospera en tierras altas semiáridas del centro de México, y demanda cantidades muy bajas de agua. Requieren para su desarrollo suelo arenoso, calcáreos, poco profundos y pedregosos y de preferencia con un pH alcalino, la altitud óptima está entre 800 y 2500 msnm, la temperatura óptima es de 18 a 26° C (Guzmán-Maldonado *et al.*, 2010; Canuto, 2010).

El mesocarpio o pulpa, que representa del 58 al 64 % del fruto, es considerada como la parte comestible del xoconostle y se utiliza como condimento en la cocina mexicana, así como en la elaboración de dulces, jaleas y bebidas. Durante la preparación de dichos productos se retira la cáscara y se extraen las semillas para ser desechadas.

La taxonomía de las *Opuntia* es complicada, debido a que la mayoría de los sistemas de clasificación contienen errores en conceptos de género y especie, además que su origen reciente las hace estar en estado activo de evolución y por lo tanto de diferenciación. Así mismo, la variación interespecífica puede deberse no sólo a cambios genéticos sino también a las diferencias en las condiciones ambientales la clasificación taxonómica más acertada es la que se muestra en la tabla 1 (Seninvar, *et al.*, 2011).

Tabla 1 Clasificación taxonómica del nopal

Clasificación Taxonómica	
Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnolophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Orden	<i>Caryophyllales</i>
Familia	<i>Cactáceae</i>

Fuente: Seninvar, *et al.*, 2011

Existe una gran cantidad de variedades de xoconostle reconocidas en México, las cuales están registradas en el Catálogo Nacional de Variedades Vegetales (CNVV):

- *O. chavena griffiths*
- *O. changiana* Scheinvar & Manzanero
- *O. durangensis* Briton & Rose
- *O. elizondoana* E. Sánchez & Villaseñor
- *O. guilanchi* Griffiths
- *O. heliabravoana* Svheinvar
- *O. joconostle* F. A. C. E Weber
- *O. leucotricha* SAlm – Dyck
- *O. matudae* Scheinvar
- *O. Oligocantha* Pfeiff
- *O. olmeca* Pérez, Reyes y Brachet
- *O. scheeri* F. A. C. E Weber
- *O. Spinulifera* Salm- Dyck
- *O. thuacana* Arias y Guzman
- *O. zamudioi* Scheinvar

Los xoconostles se recolectan en los agostaderos ejidales, en el estado de México, además de aprovechamiento en solares, se cultivan en huertos comerciales, en el estado de Hidalgo en los municipios de Pachuca, Zempoala y en el Valle del Mezquital y en la zona árida Querétaro - Hidalgo, se produce *Opuntia joconostle* conocido como Burro, es el xoconostle más utilizado por los pobladores, mientras que *O. matudae* conocido como Rosa y Blanco son poco aprovechados. En México, las principales regiones de xoconostle Cuaresmeño son Puebla, Estado de México, Hidalgo y Guanajuato con una producción aproximadamente de 10000 toneladas anuales. Las especies de *Opuntia*, productoras de xoconostles, son muy útiles en la gastronomía mexicana, de este se aprovechan sus frutos, pencas y la planta completa, asimismo, como planta medicinal o vinos, constituyen un recurso vegetal utilizado principalmente en zonas áridas y semiáridas de México (Canuto, 2010; Guzmán *et al.*, 2009).

Los xoconostles silvestres son característicos del paisaje mexicano en las regiones semiáridas. Se pueden encontrar en áreas abiertas del centro de México que crecen junto a xerófitas como mezquites, huizaches y tunas. Es de fácil reproducción, se adapta a la acidez del suelo y a la gran diversidad de especies de la región no requiere de químicos para su producción (Gallegos - Vázquez *et al.*, 2014; García *et al.*, 2005; Aparicio- Fernández *et al.*, 2017).

Composición química del fruto

Entre las características del xoconostle se puede mencionar que es uno de los frutos con mayor contenido de vitamina C, su contenido en azúcares varía desde 4.03 al 8%, su contenido en pectina es bastante aceptable frente a otras frutas y por su bajo costo y alto rendimientos, podría ser buen producto para la extracción industrial de este polisacárido, además destaca por su acidez, el pH está en los rangos de 3.7 al 4.5 a diferencia de la tuna dulce, que presenta valores entre 5.2 y 6.0, este valor tan bajo de pH, permite que el fruto de xoconostle pueda almacenarse por periodos más largos sin presentar descomposición o perder sus propiedades de sabor, color y humedad (Canuto,2010).

Aparicio, (2017) determinó las características fisicoquímicas de frutos de variedades silvestres de *Opuntia* de dos regiones semiáridas de Jalisco, México, caracterizó a quince variedades diferentes que pertenecen a ocho de las 29 especies reconocidas de *Opuntia* en Jalisco, México, los frutos presentaron una amplia variación entre variedades, tanto en los caracteres morfológicos como en los químicos; el contenido de húmedas vario de 82 a 90%, el contenido de cenizas entre 0.2 a 0.9 %, los °brix se encontraron en 7.5 hasta 15.5, así mismo la acidez vario entre 0.02 y 0.17% y finalmente el pH estuvo entre 4.1 y 7.2.

Alonso-Guerrero (2019), menciona que el consumo en fresco del xoconostle cuaresmeño, junto con la cáscara, aportan una importante cantidad de antioxidantes y Vitamina C, superando al plátano, naranja, fresa, chabacano, y durazno, reportando también que, por cada 100 g de producto, aporta 22 kcal de energía, 126 g de calcio, 0.10 g de proteínas, 2.3 g de fibra, 0.3 mg de hierro, 0.04 mg de vitamina B1, 4 mg de vitamina A, 0.20 mg de vitamina B3 y 22 mg de vitamina C.

El color que se observa en el fruto del xoconostle se debe a la presencia de pigmentos hidrosolubles característicos de las tunas de cactáceas conocidas como betalainas, antocianinas. El color de la cáscara está influenciado por el estado de madurez del fruto, las betalainas no pertenecen a los alcaloides porque son de naturaleza ácida debido a la presencia de varios grupos carboxilo, son pigmentos hidrosolubles y existen como sales en las vacuolas de las células vegetales (Sánchez-González, 2016).

Gallegos-Vázquez *et al.* (2014), mencionan que la variedad “Invierno” endémica de la zona integrada por los territorios de Villa de Tezontepec y Tolcayuca, Hidalgo, tiene una porción de la cáscara que es aprovechable y gruesa, con gran contenido de compuestos benéficos desde el punto de vista nutricional (tabla 2 y 3).

Tabla 2 Compuestos antioxidantes presentes en el xoconostle variedad Invierno

Análisis	Valor
Proteína	3.84%
Vitamina C, ácido ascórbico	42.49 mg/100g
Fenoles totales	166.0 mg GAE/100g peso fresco
Betalainas	3.26 mg/100g
Vulgaxantinas	2.80 mg/100g
Actividad antioxidante	41 mmol TE/100g peso fresco

Fuente: Gallegos-Vázquez *et al.*, 2014

Tabla 3 Análisis proximal del xoconostle de la variedad invierno

Análisis	Valor
Azúcares totales	0.60 mg/g
Azúcares reductores	1.016 mg/g
Humedad	92.32%
Cenizas	0.26%
Grasas	0.15g/100 g
Carbohidratos	5.23 g/100g

Fuente: Gallegos-Vázquez *et al.*, 2014

Gallegos-Vázquez *et al.* (2012), menciona que la cáscara de xoconostle es una excelente fuente de fibra, minerales, fenoles solubles simples y betalaínas, así pues, una porción de 100 g de piel podría contribuir hasta el 58% y el 13% de los requerimientos diarios de hierro y zinc, respectivamente, por otro lado, la piel muestra una capacidad antioxidante de 13 a 16 mmol equivalente de Trolox/ 100 g, mayor que la fresa, la frambuesa, la ciruela roja, la toronja, la naranja, la pera y la manzana (2.59, 1.85, 1.83, 0.86, 0.85, 0.28 y 0.34 mmol TE/100 g, respectivamente).

Hernández-Fuentes *et al.* (2015), analizó la cáscara de tres variedades de xoconostle y observó grandes cantidades de fenoles (1.6 a 2 mg equivalentes de Ácido Gálico (GAE)/g), betalaínas (1 a 4.9 mg/100g) y Vulgaxantinas (1 a 1.3 mg/100g), las cuales confieren capacidad antioxidante. Así mismo, Monroy-Gutiérrez *et al.*, (2017), determinó el contenido de algunos compuestos bioactivos y la capacidad antioxidante de xocotuna (*Opuntia chiangiana*) en comparación con tuna (*Opuntia ficus-indica*) y xoconostle (*Opuntia spp.*). En general, los frutos poseen altos contenidos de Ca, K, azúcares, fibra dietética, ácido ascórbico, polifenoles, carotenoides y pigmentos como betacianinas, los cuales han sido relacionados con algunos beneficios para la salud, entre estos, el de ser compuestos con una potente capacidad antioxidante. Por otro lado, en el trabajo realizado por García-Hernández (2017), se menciona que el xoconostle tiene ácidos orgánicos como el málico, cítrico, fumárico y oxálico y adicionalmente puede contener dos formas activas de la vitamina C como el ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico. Morales, *et al.* (2015), menciona que el xoconostle (*Opuntia matudae Scheinvar cv. Rosa*) es rico en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) y Ácidos grasos saturados, (SFA), en una proporción adecuada para favorecer o proporcionar beneficios cardiovasculares al consumidor. Entre los SFA representativos se encuentran el ácido palmítico y mirístico; entre los ácidos grasos monoinsaturados, se menciona al ácido oleico y finalmente el ácido linoleico como mayoritario entre los PUFAS.

Propiedades nutricionales y funcionales

El xoconostle se ha utilizado en medicina popular como un tratamiento para la diabetes, la hipertensión, el colesterol, la obesidad y las enfermedades respiratorias. La cáscara es una excelente fuente de fibra, minerales, fenoles simples y solubles, así como de betalaínas (Romero-Domínguez, 2014). Por sus propiedades nutricionales, el xoconostle podría ser atractivo para la industria alimentaria y/o debería considerarse de gran interés como fuente de compuestos bioactivos para su incorporación en otros productos alimenticios, de manera que todos los compuestos presentes se utilicen en lugar de ser desaprovechados (García-Hernández, 2017).

Pimienta-Barrios *et al.*, (2007) describe su utilidad en el tratamiento alternativo de la Diabetes mellitus (DM) tipo II, y reducción de triglicéridos y colesterol, al comprobar el efecto hipoglucemiante de la cáscara del fruto de xoconostle, así como evaluar el efecto que tiene sobre los niveles de insulina y lípidos séricos en personas sanas y con DM tipo II. Determinó que en los pacientes que consumieron la cáscara del fruto de Xoconostle, disminuyeron gradualmente los niveles séricos de glucosa, y aumentaron los niveles séricos de insulina con un máximo de 50% respecto al basal, aunado a esto determinó que la mayoría de las especies de *Opuntia* tienen contenidos relativamente altos de calcio quien probablemente puede ser responsable de la función hipoglucemiante.

La presencia de compuestos fenólicos en cantidades elevadas, específicamente en la pulpa del fruto, es responsable del efecto protector contra el daño provocado por la luz ultravioleta, así como del ataque de microorganismos patógenos (Cayupán, 2011). Se ha señalado que las diferentes especies de frutos de *Opuntia* tienen capacidad antioxidante moderada, lo cual, podría estar directamente relacionado con el contenido de pigmentos de la fruta, los valores encontrados son semejantes a los de cítricos (Monroy-Gutiérrez, 2017). El trabajo reportado por Saeed y Salam, (2012), muestra que los extractos acuosos de xoconostle muestran un claro efecto inhibitorio contra *E. coli* O157:H7 durante 8 horas de incubación a una concentración del 10%.

Productos alimenticios a base de xoconostle

Las especies del género *Opuntia* son de gran importancia en México, su uso se remonta a épocas prehispánicas hasta nuestros días (Aparicio- Fernández *et al.*, 2017). Diversos platillos, postres o golosinas pueden elaborarse a base del xoconostle. Las frutas enteras se caramelizan o se deshidratan, asimismo, el jugo puede convertirse en licores, además de que es reconocido como una medicina alternativa debido a sus efectos hipoglucémicos, control de colesterol alto y reducción de peso corporal (Gallegos-Vázquez *et al.*, 2012).

Dadas las características de estos frutos, podrían ser considerados una fuente potencial de ingredientes funcionales y ser utilizado como aditivo en otros productos alimenticios (Monroy-Gutiérrez, 2017). El xoconostle de entre todas las cactáceas destaca por su alto contenido en inulina que puede ser agregada como aditivo en alimentos, ya que está contribuye a la pérdida de peso corporal (Samano, 2009).

Alonso- Guerrero (2019) da informes sobre algunos usos del xoconostle, su utilidad en la elaboración de mermeladas, mieles, licores, salsas, jugos, dulces salados y enchilados, o simplemente deshidratado de forma natural, en la cocina como condimento o aperitivo, también se ocupa como medicina para la tos, migraña y dolor de cabeza. Con el consumo habitual es capaz de reducir la fatiga y peso por su alto contenido en fibra, ayuda a problemas metabólicos, reduce la acidez, desintoxica el organismo purificando la sangre, reduce la glucosa y colesterol en la sangre. Debido a todas sus bondades como alimento funcional, algunas investigaciones se han reportado, donde se propone la incorporación del xoconostle en alimentos de consumo habitual, tal es el caso de Romero-Domínguez (2014) quien elaboró galletas con harina de xoconostle, logrando un aporte nutrimental por cada 100 g de 6.5 g de proteína, 7.5 g de fibra dietética, 23.8 g de extracto etéreo, 3.1 % de humedad, 1.02 g de cenizas y con una buena aceptación por parte de los consumidores.

Sánchez-Pardo (2014) elaboró una barra energética con harina y mermelada de xoconostle, resultando en producto con menor cantidad de lípidos y de mayor digestibilidad. Trejo- Trejo *et al.* (2019) propone un aprovechamiento integral del fruto, la transformación de la piel y semillas en harina, la cáscara en cristalizado, néctar, mermelada, ate, helado, almíbar y salsa; mientras que la pulpa en gomitas y licor. García-Pedraza, *et al.* (2005), propone el uso del polvo de xoconostle mezclado con sal y chile para ser incorporado a los alimentos en forma de sazónador, además de esto también existen propuestas donde se ha trabajado en la optimización del proceso para la elaboración de jugo y favorecer o potencializar su comercialización (Castro-Muñoz, *et al.*, 2017).

Por otro lado existen trabajos enfocados en la preservación o protección de los compuestos antioxidantes del fruto, a través de diversas tecnologías de micro y nano encapsulación, ejemplo de esto es la investigación realizada por Díaz-Monroy *et al.* (2017) quienes protegieron mediante emulsiones dobles los compuestos bioactivos observando su efecto en la capacidad antioxidante, los resultados que se reportaron fueron utilizando Goma arábiga y maltodextrina se logran conservar los valores mas altos de capacidad antioxidante así como una mayor estabilidad de la emulsión a través del tiempo.

Agradecimiento

Al Tecnológico Nacional de México por el financiamiento otorgado al proyecto Aprovechamiento de las propiedades antioxidantes del xoconostle y la miel de aguamiel en la elaboración de una mermelada funcional, dentro de la convocatoria Apoyo a la investigación científica y tecnológica en los tecnológicos descentralizados para estudiantes 2020.

Conclusiones

Es claro que el fruto xoconostle puede ser considerado una alimento funcional con un gran potencial de ser incluido en la dieta de los consumidores, ya sea como ingrediente principal o como aditivo en diversos alimentos, los trabajos de investigación reportados demuestran su alto contenido en compuestos bioactivos, sin embargo se deja claro que existe una área de oportunidad en investigaciones que se enfoquen en comprobar el efecto funcional del fruto en el organismo del consumidor mediante la realización de pruebas in vivo, y de esta forma potencializar su consumo como alimento funcional o incluso nutraceutico.

Referencias

- Alonso-Guerrero, D., Hernández-Ruiz, J., Ruiz-Nieto, J., Rucoba-García, A., & Mireles Arriaga, A. (2019) Propiedades antioxidantes de xoconostle del estado de Guanajuato. Memorias del XXXII Congreso Internacional y II Congreso Iberoamericano en Administración de Empresas Agropecuarias.
- Aparicio-Fernández, X., Loza-Cornejo, S., Torres Bernal, M. G., Velázquez Placencia, N. J., & Arreola-Nava, H. J. (2017). Características fisicoquímicas de frutos de variedades silvestres de *Opuntia* de dos regiones semiáridas de Jalisco, México. *Polibotánica*, 43, 219-244. <http://dx.doi.org/10.18387/polibotanica.43.10>
- Canuto-Chávez, P. (2010). Evaluación de las características físico-químicas de dos especies de xoconostle (*Opuntia oligacantha* y *joconostle*) para evidenciar sus cualidades nutritivas [tesis de licenciatura, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro]. Repositorio Institucional UAAAN. <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/427/61232s.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Castro-Muñoz, R., Fila, V., Barragán-Huerta, B.E., Yáñez-Fernández, J., Piña-Rosas, J.A. & Arboleda-Mejía, J. (2017). Processing of Xoconostle fruit (*Opuntia joconostle*) juice for improving its commercialization using membrane filtration. *Journal of Food Processing and Preservation*, 42, 1-9. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13394>
- Cayupán, Y. S. C., Ochoa, M. J., & Nazareno, M. A. (2011). Health-promoting substances and antioxidant properties of *Opuntia* sp. fruits. Changes in bioactive-compound contents during ripening process. *Food Chemistry*, 126(2), 514-519. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.033>
- Cortés-Sánchez A.D.J, León-Sánchez J.R, Jiménez-González F.J, Díaz-Ramírez M. & Villanueva-Carvajal A. (2016). Alimentos funcionales, alfalfa y fitoestrógenos. *Rev Mutis*, 6(1):28. <http://revistas.utadeo.edu.co/index.php/mutis/article/view/1110>
- Diaz-Monroy, I.A., Campos-Montiel, R.G. & Ludeña-Urquizo, F. (2017). Formulación de una emulsión doble para proteger compuestos bioactivos de xoconostle *Opuntia Oligacantha* D. F. *Först* Var. Ulapa. Memorias del Congreso Internacional de Investigación Academia Journals Fresnillo, 9(1): 490- 495. <https://drive.google.com/drive/folders/0B4GS5FQQQLif9ZkVJc1BfMXVoT00>
- Gallegos-Vázquez, C., Scheinvar, L., Núñez-Colín, C. A., & Mondragón-Jacobo, C. (2012). Morphological diversity of xoconostles (*Opuntia* spp.) or acidic cactus pears: a Mexican contribution to functional foods. *Fruits*, 67(2), 109-120. <https://doi.org/10.1051/fruits/2012001>
- Gallegos-Vázquez, C., Scheinvar, L., Silos-Espino, H., Fuentes-Hernández, A. D., Núñez-Colín, C. A., & Olalde-Parra, G. (2014). 'Invierno', cultivar de xoconostle para la región central de México. *Revista Mexicana de Ciencias Agropecuarias*, 7, 1349-1354. <https://www.redalyc.org/pdf/2631/263130477010.pdf>
- García-Hernández, M. (2017). Evaluación del contenido nutrimental, fibra dietética y propiedades antioxidantes de dos variedades de xoconostle (*Opuntia spp*) [tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo] repositorio de la UAEH. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/2594/Evaluaci%C3%B3n%20del%20contenido%20nutrimental.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Guzmán, M., Candelario, M., Herrera, H., Guevara, L., & Reynoso, C. (2009). El Xoconostle: un fruto con alto valor nutrimental y nutracéutico. Centro de Investigación Regional Centro Campo Experimental Bajío. México, Gto.: INIFAP.
- García-Pedraza, L.G., Reyes-Agüero, J.A., Aguirre-Rivera, J.R. & Pinos-Rodríguez, J.M. (2005). Preliminary nutritional and organoleptic assessment of xoconostle fruit (*Opuntia spp.*) as a condiment or appetizer. *Ital. J. Food Sci.*, 3(17), 333-340

- Guzmán-Maldonado, S. H., Morales-Montelongo, A. L., Mondragón-Jacobo, C., Herrera-Hernández, G., Guevara-Lara, F., & Reynoso-Camacho, R. (2010). Physicochemical, nutritional, and functional characterization of fruits xoconostle (*Opuntia matudae*) pears from Central-México Region. *Journal of Food Science*, 75(6), C485-C492. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01679.x
- Hernández-Fuentes, A. D., Bañuelos, A. F., Gallegos-Vázquez, C., Montiel, R. G. C., & Pinedo-Espinoza, J. M. (2015). Actividad antioxidante de genotipos de xoconostle (*Opuntia joconostle*) del estado de Zacatecas, México. *Revista Iberoamericana de Tecnología Postcosecha*, 16(1), 81-85. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81339864012>
- Monroy-Gutiérrez, T., Martínez-Damián, M., Barrientos-Priego, A., Gallegos-Vázquez, C., Cruz-Alvarez, O., & Vargas-Madríz, H. (2017). Compuestos bioactivos y capacidad antioxidante en frutos de xocotuna, tuna y xoconostle (*Opuntia* spp.). *Chilean Journal of Agricultural & Animal sciences*, 33(3), 263-272. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-38902017005000704>
- Morales, O., Barros, L., Ramírez-Moreno, E., Santos-Buelga, C. & Ferreira, I.C.F.R. (2015). Xoconostle fruit (*Opuntia matudae* Scheinvar cv. Rosa) by-products as potential functional ingredients. *Food Chemistry*, 185: 289-297. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.012
- Pimienta-Barrios, E., Méndez-Morán, L., Rmire'z-Hernandez, B.C. García de Alba-García, J.E. & Dominguez-Arias, R.M. (2007). Efecto de la ingestión del fruto de xoconostle (*Opuntia joconostle* Web.) sobre la glucosa y lípidos séricos. *Agrociencia*, 42,645-653. <http://www.scielo.org.mx/pdf/agro/v42n6/v42n6a5.pdf>
- Romero-Domínguez, M. R. (2014). Elaboración de galletas, empleando harina integral de xoconostle (*Opuntia joconostle*) [tesis de especialidad, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla] repositorio institucional BUAP. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/7007>
- Saeed, A.H. & Salam, A.I. (2012). Antimicrobial activity of xoconostle pears (*Opuntia matudae*) against *Escherichia coli* O157:H7 in laboratory medium. *International Journal of Microbiology*, 1: 1-6. doi:10.1155/2012/368472
- Samano, R. G. (2009). Características del xoconostle: alimento con gran potencial. *Revista Vinculando*. http://vinculando.org/mercado/xoconostle_un_alimento_con_gran_potencial.html
- Sánchez-González, N. (2016). Extracción y caracterización de los principales pigmentos del *Opuntia joconostle* cv (Xoconostle) [tesis de maestría, Instituto Politécnico Nacional] repositorio institucional IPN. <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/1775>
- Sánchez-Pardo, E., & Osorio-Díaz, P. (2014). Análisis proximal y digestibilidad del almidón de barras energéticas con harina y mermelada de xoconostle. *Revista Tecnológica Agroalimentaria*, 1(1), 2. <http://agroalimentaria.uttehuacan.edu.mx/media/files/Vol1num1/ANALISISPROXIMALYDIGESTIBILIDADDELALMIDONDEBARRASERGETICAS.pdf>
- Scheinvar, L., Gallegos, V. C., Olalde, P. G., Sánchez, C. V., & Linaje, M. (2011). Estado del conocimiento de las especies del nopal (*Opuntia* spp) productoras de Xoconostles silvestres y cultivados [informe final Instituto de Biología Universidad Nacional Autónoma de México.
- SADER, Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. (2016 21 de agosto). <https://www.gob.mx/agricultura>
- Trejo-Trejo, E., Trejo-Trejo, N., Zúñiga-Morales, J., Ocampo-Hernández, A., Ramírez -González, M.C. (2019). Propiedades Físicas y Químicas del Fruto de Xoconostle (*Opuntia*, joconostle) C.V. blanco y rosa. *Revista de Ingeniería y Tecnologías para el Desarrollo Sustentable*. 5:19-26. http://reingtec.itsoeh.edu.mx/docs/vol1_2019reingtec/Trejo_Trejo_2019_b_p18_26.pdf
- Valadez-Moctezuma, E., Ortiz-Vásquez, Q., & Samah, S. (2014). Molecular based assessment of genetic diversity of xoconostle accessions (*Opuntia* spp.). *African Journal of Biotechnology*, 13(2). doi: 10.5897/AJB2013.13350

Timidina fosforilasa, lo bueno, lo malo y la oportunidad

Thymidine phosphorylase, the good, the bad, and the opportunity

LÓPEZ-HERNÁNDEZ, Eleazar†, VARGAS-HERNÁNDEZ, Genaro*, ÁLVAREZ-GARCÍA, Rocío y TOVAR-JIMÉNEZ, Xochitl

ID 1^{er} Autor: *Eleazar, López-Hernández* / **ORC ID:** 0000-0002-6466-1233, **CVU Becario CONACYT:** 782524

ID 1^{er} Coautor: *Genaro, Vargas-Hernández* / **ORC ID:** 000-0002-1931-2018, **Researcher ID Thomson:** Q-1235-2018, **CVU CONACYT ID:** 80183

ID 2^{do} Coautor: *Rocío, Álvarez-García* / **ORC ID:** 0000-0001-7573-3290, **CVU CONACYT ID:** 201058

ID 3^{er} Coautor: *Xochitl, Tovar-Jiménez* / **ORC ID:** 0000-0002-6626-6237, **CVU CONACYT ID:** 228873-SNI-1

DOI: 10.35429/P.2020.4.28.38

E. López¹, G. Vargas^{1,2}, R. Álvarez², X. Tovar^{1,2}

1. *Programa Educativo de Doctorado en Ciencias en Biotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca.*
2. *Programa Educativo de la Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca*

*ghernan@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

Thymidine phosphorylase (TP) is an enzyme that belongs to the transferases that act on glycosyl groups, specifically on pentoses. TP participates in the metabolic pathway for the recovery or recycling of pyrimidines, for this, it catalyzes the phosphorylation of thymidine in ribose-1-phosphate and thymine, although the reaction is reversible, the main pathway is catabolic. Thymidine phosphorylase is a platelet-derived endothelial growth factor that facilitates angiogenesis, is overexpressed in cancer, favoring the metastasis process and has an inhibitory function on apoptosis. Due to the versatility of TP, it is used in different areas, in biotechnology due to its activity for the modification of nucleosides and their analogues, for obtaining products for clinical use and as a therapeutic target for the development of enzyme inhibitors. In this work, we will describe the main structural and functional characteristics of TP, the lethal consequences of both its hyperactivity or overexpression and its absence or dysfunctionality, as well as the area of biotechnological opportunity provided by TP for drug development.

Thymidine phosphorylase, Cancer, Angiogenesis, Enzyme inhibitors, Non-nucleoside analogs

Introducción

La timidina fosforilasa (TP, por sus siglas en inglés), es una enzima que pertenece a las transferasas que actúan sobre grupos glicosil, específicamente sobre pentosas (Pugmire & Ealick 2002). La TP participa en la ruta metabólica de recuperación o reciclaje de pirimidinas, para ello, cataliza la fosforilación de timidina en ribosa-1-fosfato y timina, aunque la reacción es reversible, la ruta principal es catabólica (Friedkin & Roberts 1954). La timidina fosforilasa es un factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas que facilita la angiogénesis (Usuki *et al.*, 1992), se sobreexpresa en cáncer favoreciendo el proceso de metástasis (Goto *et al.*, 2012) y tiene una función inhibitoria sobre la apoptosis (Ikeda *et al.*, 2008). Debido a la versatilidad de la TP, ésta se ocupa en diferentes áreas, en biotecnología por su actividad para la modificación de nucleósidos y sus análogos, para el desarrollo de productos de uso clínico y como blanco terapéutico para desarrollo de inhibidores de la enzima. En el presente trabajo se describen las principales características estructurales y funcionales de la TP, las consecuencias letales tanto de su hiperactividad o sobreexpresión como de la ausencia o disfuncionalidad de ésta, así como el área de oportunidad biotecnológica brindada por la TP para el desarrollo de fármacos.

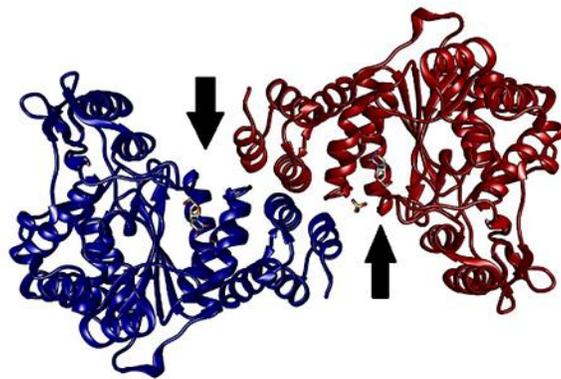
Antecedentes históricos de la Timidina Fosforilasa

La TP se reportó por primera vez por (Deutsch & Laser, 1929) como una nucleotidasa extraída de tejido animal, con la capacidad de liberación de ribosa a partir de timidina. Posteriormente Klein en 1935 en un trabajo similar, demostró la importancia de fosfato o arsenato para la activación de dicha catálisis. Por otro lado, Manson & Lampen en 1951, sugirieron que el extracto de *E. coli* también tenía la actividad nucleosidasa y que además reconocía timina y uracilo como sustrato para la liberación de desoxirribosa 1 fosfato, aunque no identificaron el compuesto. Posteriormente, Friedkin & Dewayne en 1954, purificaron esta enzima de tejido animal y comprobaron que se liberaba desoxirribosa 1 fosfato, compuesto que también sugirió Kalckar en 1945, pero utilizando nucleósidos con bases púricas. A la par, estudios de la uridín fosforilasa reportados, dieron pauta para que se dilucidara la primera estructura de la TP extraída de membranas de embrión (amnios y corion) (Kubilus, Lee, & Baden, 1978). Esta enzima también se aisló de plaquetas y de neurofibroma y dado el efecto que esta tenía la nombraron factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas PD-ECGF (por sus siglas en inglés) y gliostatina (Asai *et al.*, 1992). Sin embargo, al paso del tiempo se reportó que su secuencia es idéntica a la de la TP, esto abrió nuevas líneas de investigación y detectaron que la TP está presente en diversas células humanas como plaquetas, epitelios, células estromales, macrófagos, realizando funciones diferentes (Fox *et al.*, 1995). En la menstruación se han encontrado niveles altos de la enzima en el endometrio, probablemente debido a la necesidad de generar nuevos vasos sanguíneos, ya que cuando termina el ciclo menstrual los niveles de TP se regulan notablemente (Zhang *et al.*, 1997; Fujimoto *et al.*, 1998; Sivridis *et al.*, 2000).

Propiedades moleculares y bioquímicas de la TP

El gen que codifica para la TP es *deoA* en *E. coli* y otros organismos del género *enterobacter* (Walter *et al.*, 1990). En humanos se encuentra codificado en el cromosoma 22q13.33 (Ishikawa *et al.*, 1989). Estos genes codifican para proteínas con estructura de homodímero (Walter *et al.*, 1990) de 440 aminoácidos (aa) (47.21 KDa) y 482 aa (49.96 KDa) respectivamente, su número de acceso al GenBank en el mismo orden es AYG20849.1 y ADP91533.1. Cada subunidad tiene un dominio mixto β plegado y α hélice (α/β) el cual es largo en comparación al dominio pequeño α hélice que también posee esta proteína (Norman *et al.*, 2004). Entre estos dos dominios se encuentra el sitio de unión al sustrato de la enzima, de acuerdo con Panova *et al.*, (2007) está conformado por los aminoácidos His85, Ser86, Gly88, Ser113, Thr123, Arg171 y Lys190. Además, el sitio activo se encuentra en una forma abierta cuando no está unido al sustrato, al unirse, se genera la conformación cerrada (Norman *et al.*, 2004; El Omari *et al.*, 2006). En la figura 1 se muestra la estructura de la TP, las flechas negras representan el sitio de unión al sustrato, cada subunidad tiene su propio sitio activo, el cual tiene una forma cerrada necesaria para que la enzima tenga actividad catalítica (Bronckaers *et al.*, 2009).

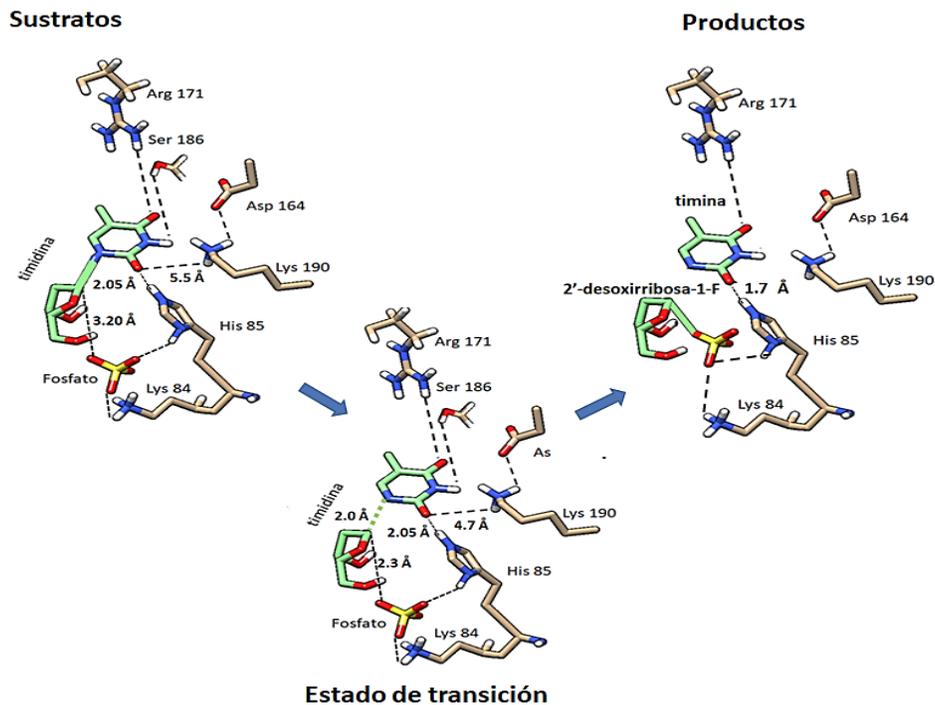
Figura 1 Estructura tridimensional de la TPasa



Cada color representa un monómero de la enzima, las flechas indican el sitio activo de ésta. Modelada con el programa Chimera 1.14 del formato publico 6LU7

Con las cinéticas realizadas por Krenitsky y Tuttle en 1982 en TP de ratón y *E. coli*, así como las de Schwartz en 1971, con material de *E. coli*, se dilucidó el mecanismo de reacción. En este, el primer sustrato en unirse a la enzima (E) es el fosfato (Pi), posteriormente ingresa la timidina (Td) formando el complejo E*Pi*Td, con lo cual se cierra el sitio activo, dando lugar a los productos, que se liberan en un orden inverso al de entrada, primero la timina (T) seguido de la 2' desoxirribosa 1 fosfato (D1F). Por ello la nomenclatura que recibe el mecanismo es secuencial bi-bi ordenado.

Para la catálisis de la TP humana, los aminoácidos importantes son; His 116, Ser 217, Ile 214, Lys 115, Leu 148, Tyr 199 y Arg 202 (Miyadera *et al.*, 1995; Mitsiki *et al.*, 2009). Panova *et al.*, 2007 remarcaron el papel que juega el grupo hidroxilo en la posición 3' ya que sin él no ocurre la transferencia de la base porque dicho grupo se une a la Thr 123 lo que ocasiona que la densidad electrónica se desplace a este sitio, dejando con una carga parcial positiva al C1', por lo tanto, es más susceptible a un ataque nucleofílico por parte del fosfato que está unido con la histidina 85 tal como se aprecia en la figura 2. También se observa que existe un estado de transición, en el cual están unidos la desoxirribosa, la timidina y el fosfato en la posición C1' (Edwards, 2006). Este estado es de suma importancia ya que basados en él y en los aminoácidos mencionados es como se han generado diversos inhibidores de transición, porque estos tienen una mayor afinidad al sitio activo (Mendieta *et al.*, 2004). Por su parte Bronckaers *et al.*, 2009, propusieron que el Asp 203 juega un papel crucial ya que permite la estabilización del loop, lo cual es indispensable en la catálisis.

Figura 2 Mecanismo de acción y estado de transición de la TPasa

Las líneas punteadas representan enlaces no covalentes
Fuente: Tomada y modificada de Edwards et al. 2006

Cabe mencionar que estos aminoácidos están conservados en la mayoría de las enzimas obtenidas de diferentes organismos. En general toda la secuencia es 99% idéntica en diversos microorganismos, los cuales incluyen *Cronobacter*, *Edwardsiella*, *Yersenia*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *RanHELLa*, *Proteus*, *Citrobacter*, y *E. coli* solo por mencionar algunos. Cuando se analizaron las secuencias de peces, invertebrados o ranas se notó que comparten similitudes como los aminoácidos del sitio catalítico o unión a sustratos, así como la carencia de una sección rica en prolinas en el extremo N terminal, el cual si poseen los mamíferos y está relacionado con la homeostasis.

Para su actividad, la TP tiene una tolerancia de pH desde 5.3 hasta 10 dependiendo el microorganismo del que es extraído y las condiciones de reacción. Por ejemplo Finnis *et al.* (1993) reportaron un pH de 5.3 en TP humana (hTP), Zimmerman & Seidenberg (1964) encontraron un pH óptimo de 6 para la TP extraída de *Cavia porcellus*, *Hommo sapiens*, *Rattus norvegicus* y *Mesocricetus auratus*, Schwartz (1971) obtuvieron mayor actividad para la enzima extraída de *E. coli* (ecTP) a pH 7.1, y de Bruin et al. (2004) reportan el pH de 10 con la TP humana pero utilizaron esas condiciones para prevenir la degradación de la desoxirribosa 1 fosfato ante la exposición a altas temperaturas.

La temperatura en la que la TP presentó mayor actividad es de 37°C para aquellas enzimas extraídas de *E. coli*, *Hommo sapiens* y *Salmonella typhimurium* (Bakker, *et al.*, 2010; Desgranges *et al.*, 1981; Hoffee & Blank, 1978; Mitsiki *et al.*, 2009). No obstante, soporta temperaturas desde los 53-55 °C perdiendo hasta el 99% actividad a los 10 min para la ecTP (Panova *et al.*, 2008; Schwartz, 1971) mientras que la hTP pierde toda su actividad a los 65 °C (Desgranges *et al.*, 1981). No obstante, la mayoría de las cinéticas realizadas en todo el mundo incluyendo proveedores de la enzima se realizan a 25 °C, tal y como lo propuso en un inicio Krenitsky y Tuttle (1982).

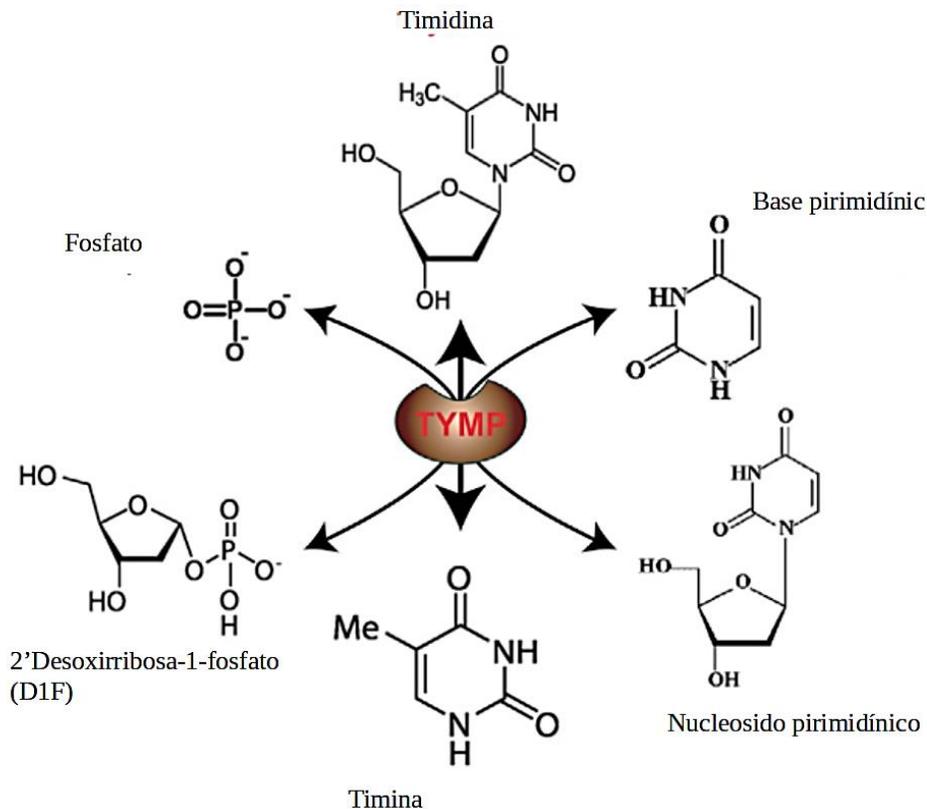
El papel de la TP en la ruta de recuperación de bases pirimidínicas

En esta ruta las bases pirimidínicas se reutilizan intercambiándolas con nucleósidos lo cual evita la síntesis de *novo* asegurando una fuente segura de monómeros para los procesos involucrados con el ADN, su reparación o replicación. La TP cataliza la conversión reversible de 2'-desoxi timidina en timidina libre y 2' desoxirribosa 1 fosfato (figura 3). Esta reacción puede terminar en la formación de la D1F si solo hay timina en el medio, pero si además se agrega alguna otra base, como citosina, la enzima tiene la capacidad de formar citidina o algún otro análogo de nucleósido (Liekens *et al.*, 2007).

La TP como Factor de crecimiento y su implicación en cáncer

En 1987, Miyazono *et al.*, aislaron un factor a partir de plaquetas y lo nombraron PD-ECGF (por sus siglas en inglés) reportaron un fuerte efecto sobre el crecimiento endotelial. Años después se descubrió que su secuencia es idéntica a la TP. Como factor, esta proteína promueve el crecimiento de vasos sanguíneos de vascularización preexistente (Usuki *et al.*, 1992), lo cual favorece a los tumores siendo esencial para su crecimiento y desarrollo (Goto *et al.*, 2012). El mecanismo no está bien demostrado, pero se piensa que se debe a los subproductos ya que la timidina es catalizada en timina y D1F, la cual es desfosforilada a 2'desoxi-D-ribosa (2DDR) para ser liberada de la célula (Bijnsdorp *et al.*, 2010). La 2DDR estimula la fosforilación de cinasas de adhesión en Tyr 397, la cual participa en la migración y muerte celular, además, la 2DDR activa las integrinas, lo que ocasiona una adhesión focal. Después, la molécula regula la proliferación celular y angiogénesis mediante la activación de p70/s6k (cinasa) de la ruta mTOR (Ricciuti *et al.*, 2019). Por último, como la 2DDR es un azúcar, ésta provee de energía necesaria para la migración de endotelios, así como en la formación de pseudopodos (Bijnsdorp *et al.*, 2010), por ello este monosacárido es considerado un blanco en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. Algunos factores de angiogénesis están relacionados con el mismo efecto por parte de la TP, ya que si se suprime alguno de ellos se reduce la formación de vasos sanguíneos (Bijnsdorp *et al.*, 2010). El factor de hipoxia inducible (HIF 2- α) también se sobreexpresa en células cancerosas teniendo una correlación estadísticamente significativa con la expresión de la TP (Moreno *et al.*, 2018). De hecho, esta es una de las razones por las que la TP se sobreexpresa en células cancerosas, por ejemplo, las de cáncer de mama (Ruckhäberle *et al.*, 2010), de vejiga (Shimabukuro *et al.*, 2005), cérvico uterino (Hasegawa *et al.*, 2012), colorrectal (Sadahiro *et al.*, 2012) o de esófago (Wang *et al.*, 2012), ya que los tumores requieren muchos nutrientes, los cuales adquieren gracias a sus proliferados vasos sanguíneos. Esto indica que los nuevos vasos sanguíneos formados permiten una oxigenación mejor en el microambiente tumoral, lo que conlleva a una disminución de HIF 1- α junto con la regulación de HIF 2- α , que, a su vez, induce la activación de la TP y la ciclooxigenasa (COX-2) para mantener la angiogénesis (De Bruin *et al.*, 2006).

Figura 3 Catálisis realizadas por la enzima Timidina fosforilasa



Fuente: Tomado y modificado de Li & Yue, 2018.

Además de lo anterior, la TP inhibe la apoptosis por 4 vías, una es la regulación de Bcl-2 y Bcl-xl, otra es impidiendo la liberación de citocromo c de las mitocondrias, también evita la fosforilación de p38 proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y finalmente mediante la inactivación de las caspasas 9 y 3 (Ikeda *et al.*, 2008; 2002). El proceso es el siguiente; bajo condiciones de hipoxia, 2DDR evita que se fosforile MAPK, por consiguiente, no activa a BAX impidiendo que se libere el citocromo c y la activación de caspasas. La TP también puede interferir con la liberación de citocromo c y la caspasa 3 independientemente de su actividad catalítica. Es capaz de aumentar la liberación de interleucina (IL)-10, la cual inhibe la respuesta antiinflamatoria de células dendríticas, así como de macrófagos (Li *et al.*, 2008, Ikeda *et al.*, 2008). La TP induce la expresión de metaloproteinasas vía activación de la ruta de AKT, que a su vez regula el activador de proteínas 1 (AP1), el cual participa en la transcripción de las metaloproteinasas, esto promueve la movilidad y metástasis de las células cancerosas (Ko *et al.*, 2014). Por lo anterior la TP es un factor clave en el desarrollo de factores característicos del cáncer, de hecho, su sobreexpresión en algunos tipos de cáncer está relacionada con un mal pronóstico y al mismo tiempo, la TP también es clave para la determinación de la respuesta a algunos agentes terapéuticos.

Implicación de la TP en otros trastornos

Li *et al.* en 2014 demostraron que la TP tiene una función importante en la activación plaquetaria y promueve la trombosis, reportaron que la administración *in vivo* de KIN59 inhibió significativamente la trombosis de la arteria carótida inducida por FeCl₃ sin afectar la hemostasia. Por lo que se propone a la TP como blanco atractivo para enfermedades cardiovasculares (Li, 2018). La TP también se ha reportado en la placa aterosclerótica, sin embargo, podría tener una función dual, se considera que contribuye al crecimiento y ruptura de la placa (Ignatescu *et al.*, 1999;) sin embargo, también se reportó que la alta expresión de TYMP en la placa aterosclerótica en realidad puede atenuar la respuesta de la pared del vaso VSMC a la estimulación fisiopatológica (Handa *et al.*, 2008).

Por otro lado, la pérdida de la función de la TP, causante de la encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal (enfermedad autosómica recesiva), induce a la acumulación de nucleósidos en plasma y tejidos, así como disfunción mitocondrial, neuropatía periférica que conduce a la muerte (Filosto *et al.*, 2018), por lo que su diagnóstico temprano, así como la administración de TP podría conferir buenos resultados terapéuticos.

El papel biotecnológico de la TP en la síntesis de análogos de nucleósidos

Dada la función ya descrita de la TP, esta enzima se ha utilizado en la síntesis de moléculas similares en estructura a los nucleósidos naturales, es decir, análogos. Estos compuestos se caracterizan porque tienen alguna porción modificada o eliminada en la base o en el azúcar, lo cual impide que sean usados adecuadamente en la síntesis de ADN. Por ello mismo es que son empleados mayoritariamente en enfermedades en las que se requiere detener la replicación de material genético (Nakayama *et al.*, 1980; Desgranges *et al.*, 1983; Laponi *et al.*, 2016). A pesar de la enantio y regioselectividad de la TP, reconoce sustratos diferentes, principalmente a bases modificadas, aunque también a nucleótidos con modificaciones en el azúcar. Así, partiendo de un nucleósido, se pueden obtener diversos análogos como se ejemplifica en la tabla 1. No obstante el hidroxilo de la posición 3' no debe de eliminarse o la enzima pierde toda su actividad (Panova *et al.*, 2007). Algunas de esas modificaciones se observan en la tabla 1, donde se encuentra el nucleósido donador y la base receptora del azúcar. De la misma se destacan algunas modificaciones como en el caso de la 2,3, desoxitimidina, que a pesar de que carece de 2 grupos hidroxilo aún se observa actividad. Todo lo contrario, a los reportado por Panova *et al.*, en 2007, quienes al eliminar el OH 3' o cambiarlo de posición espacial, observaron que se perdía toda la actividad e incluso inhibían a la enzima. Por otro lado, la 3'-amino-3'-desoxitimidina no es un sustrato para la enzima a un pH de 6.5 pero si lo es cuando el pH alcanza un valor cercano a 8. Lo que se debe a que a pH 8 el grupo amino está desprotonado y no interfiere con la formación del puente de hidrógeno con el aa Thr 123, pero a pH 6.5 ambos están protonados lo que ocasiona una repulsión. En el caso del 2',3' didehidro 2',3', didesoxitimidina se observó actividad, aunque fue 100 veces menor a lo normal. Por otro lado, esta enzima se utilizó para la síntesis de ribavirina, excelente fármaco antiviral (Ding *et al.*, 2010). En base a todo lo mencionado anteriormente, nuestro grupo de investigación está sintetizando fármacos y biofármacos que interactúen con esta enzima.

Tabla 1 Sustratos reconocidos por la timidina fosforilasa

Donador de desoxirribosa	Aceptor de desoxirribosa	Producto	% de Conversión	Referencia
Uridina	----	Uracilo + D1F	100	(Schinazi <i>et al.</i> , 1992)
floururidina	----	5-floururacilo + D1F	99	
2',3' didesoxiuridina	----	Uracilo + 2',3' di-D1F	55.3	
2,3 desoxitimidina	----	Timidina +D1F	31.9	
5' flour-D1F	Uracilo	5'-flour-5'- desoxiuridina	Nd	
5' flour 5' D1F	5-floururacilo	5'-flour-5'- desoxifloururidina	Nd	(Panova <i>et al.</i> , 2007)
5' bromo 5' D1F	5-bromouracilo	5'-flour-5' desoxi bromouridina	Nd	
Timidina	Adenina	Desoxiadenosina*	87.4	(Ding <i>et al.</i> , 2010)
Timidina	Diaminopurina	Desoxidiaminopurina*	84.1	
Timidina	Hipoxantina	Desoxiinosina*	52.7	
Timidina	Triazolcarboxi amina	Desoxi- rivavirina*	79.5	
2' desoxiuridina	---	D1F + Uracilo	Nd	(Serra <i>et al.</i> , 2013)
5' desoxiuridina	---	5'-desoxirribosa 1 fosfato (5'D1F) + Uracilo	Nd	
Uridina	---	Ribosa 1 fosfato (R1F) + Uracilo	Nd	
5' tiotimidina	---	Timina + 5'-tio-D1F	39	(Hatano <i>et al.</i> , 2008)
3' tiotimidina	---	Timina + 3'-tio-D1F	0.76	
6-azatimidina	---	6-Azatimina + D1F	5.4	
5' cloro 5' desoxi timidina	---	Timina + 5'-cloro 5'-D1F	24	

*La reacción se realizó en un sistema sobreexpresando TPasa y purín nucleósido fosforilasa

Conclusiones

La versatilidad en las funciones de la TP la convierten en una enzima clave para el metabolismo celular y tanto su hiperactividad, sobreexpresión o disfuncionalidad conllevan al desarrollo de diversas patologías en las que se involucra a los ácidos nucleicos y, por ende, son el blanco perfecto para diferentes tratamientos, especialmente en terapias anticancerígenas. Por otro lado, la actividad de la TP en la modificación de nucleótidos y su baja especificidad las hace atractivas para su uso en la síntesis de nuevos análogos de nucleósidos, como fármacos potencialmente aplicables en diferentes patologías.

Agradecimiento

El autor López Hernández Eleazar agradece la beca Conacyt no. 728384 para sus estudios de doctorado

Referencias

- Asai K., Hirano T., Kaneko S., Moriyama A., Nakanishi K., Isobe I., Eksioglu Y. Z. & Kato T. (1992). A novel glial growth inhibitory factor, gliostatin, derived from neurofibroma. *Journal of Neurochemistry*, 59, 307-317
- Bakker J. A., Schlessen P., Smeets H. J., Francois B. & Bierau J. (2010). Biochemical abnormalities in a patient with thymidine phosphorylase deficiency with fatal outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33 (Suppl 3), S139–S143.
- Bijnsdorp I. V., Vrijland K., Vroling L., Fukushima M. & Peters G.J. (2010). Increased migration by stimulation of thymidine phosphorylase in endothelial cells of different origin. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 29(4–6), 482–487
- Blank J. G. & Hoffee P. A. (1975). Purification and properties of thymidine phosphorylase from *Salmonella typhimurium*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 168, 259–265

- Bronckaers A., Aguado L., Negri A., Camarasa M. J., Balzarini J., Perez-Perez M. J., Gago F. & Liekens S. (2009). Identification of aspartic acid-203 in human thymidine phosphorylase as an important residue for both catalysis and non-competitive inhibition by the small molecule “crystallization chaperone” 5'-O-tritylino- sine (KIN59). *Biochemistry Pharmacology*, 78, 231–40.
- Brown N. S. & Bicknell R. (1998). Thymidine phosphorylase, 2-deoxy- d-ribose and angiogenesis. *Biochemical Journal*, 334 (Pt 1), 1–8
- de Bruin M., Temmink O. H., Hoekman K., Pinedo H. M. & Peters G. J. (2006). Role of platelet derived endothelial cell growth factor/ thymidine phosphorylase in health and disease. *Cancer Therapy*, 4, 99–124
- de Bruin M., van Capel T., Smid K., van der Born K., Fukushima M., Hoekman K., Pinedo H. M. & Peters G. J. (2004). Role of platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in fluoropyrimidine sensitivity and potential role of deoxy- ribose-1-phosphate. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 23,1485–90.
- Desgranges C., Razaka G., Rabaud M., Bricaud H., Balzarini J. & De Clercq E. (1983). Phosphorolysis of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'- deoxyuridine (BVDU) and other 5-substituted-2'-deoxyuridines by purified human thymidine phosphorylase and intact blood platelets. *Biochemical Pharmacology*, 32, 3583–90.
- Desgranges C., Razaka G., Rabaud M. & Bricaud H. (1981). Catabolism of thymidine in human blood platelets purification and properties of thymidine phosphorylase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 654, 211–218. 39.
- Deutsch W., & Laser R. Z. (1929). Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XIX. Mitteilung. Zur Kenntnis der Nucleosidase. Verhalten einer Nucleosidase aus Rinderknochenmark zu einem Spaltprodukt der Thymusnucleinsäure. *Physiological Chemistry*, 186, 1.
- Ding Q. B., Ou L., Wei D. Z., Wei X. K., Xu Y. M., & Zhang C. Y. (2010). Enzymatic synthesis of nucleosides by nucleoside phosphorylase co-expressed in *Escherichia coli*. *Journal of Zhejiang University Science B*, 11(11), 880–888.
- Edwards P.N. (2006). A kinetic, modeling and mechanistic re-analysis of thymidine phosphorylase and some related enzymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21(5), 483-499.
- El Omari K., Bronckaers A, Liekens S., Perez-Perez M.J., Balzarini J., Stammers D.K. (2006). Structural basis for non-competitive product inhibition in human thymidine phosphorylase: implications for drug design. *Biochemical Journal*, 399, 199–204.
- Filosto M., Cotti Piccinelli, S. Caria, F., Gallo Cassarino, S., Baldelli, E., Galvagni, A., Volonghi, I., Scarpelli, M., Padovani, A. (2018). Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE-MTDPS1). *Journal of Clinical Medicine*, 7, 389.
- Finnis C., Dodsworth N., Pollitt C. E., Carr G. & Sleep D. (1993). Thymidine phosphorylase activity of platelet-derived endothelial cell growth factor is responsible for endothelial cell mitogenicity. *European. Journal Biochemistry*, 212, 201-2 10
- Fox S. B., Moghaddam A., Westwood M., Turley H., Bicknell R., Gatter K.C. & Harris A. L. (1995). Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in normal tissues: an immunohistochemical study. *Journal of Pathology*. 176, 183 –190.
- Friedkin M. & Roberts D. (1954). The enzymatic synthesis of nucleosides. I. Thymidine phosphorylase in mammalian tissue. *Journal of Biological Chemistry*, 207(1), 245-256.
- Fujimoto J., Ichigo S., Sakaguchi H., Hirose R. & Tamaya T. (1998). Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and its mRNA in uterine endometrium during the menstrual cycle. *Molecular Human Reproduction*, 4, 509–13

- Gotanda T., Haraguchi M., Tachiwada T., Shinkura R., Koriyama C., Akiba S. ... Nakagawa M. (2006). Molecular basis for the involvement of thymidine phosphorylase in cancer invasion. *International Journal of Molecular Medicine*, 17(6), 1085–1091.
- Goto T., Shinmura K., Yokomizo K., Sakuraba K., Kitamura Y., Shirahata A. ... Kenji H. (2012). Expression levels of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase, and thymidine phosphorylase in patients with colorectal cancer. *Anticancer Research*, 32:1757–62.
- Handa M., Li W., Morioka K., Takamori A., Yamada N. & Ihaya A. (2008) Adventitial delivery of platelet derived endothelial cell growth factor gene prevented intimal hyperplasia of vein graft. *Journal of Vascular Surgery*, 48, 1566–74.
- Hasegawa K., Okamoto H., Kawamura K., Kato R., Kobayashi Y., Sekiya T. & Udagawa Y. (2012). The effect of chemotherapy or radiotherapy on thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression in cancer of the uterine cervix. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 163(1), 67–70.
- Hemalatha T., Tiwari M., Balachandran C., Manohar B.M., Puvanakrishnan R. (2009). Platelet-derived endothelial cell growth factor mediates angiogenesis and antiapoptosis in rat aortic endothelial cells. *Biochemistry of Cellular Biology*, 87(6), 883–893
- Ignatescu M. C., Gharehbaghi-Schnell E., Hassan A., Rezaie-Majd S., Korschineck I., Schlee R. R., Glogar H. D., & Lang I. M (1999). Expression of the angiogenic protein, platelet-derived endothelial cell growth factor, in coronary atherosclerotic plaques: In vivo correlation of lesional microvessel density and constrictive vascular remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(10), 2340–7.
- Ikeda R., Furukawa T., Kitazono M., Ishitsuka K., Okumura H., Tani A. ... Akiyama S. (2002). Molecular basis for the inhibition of hypoxia-induced apoptosis by 2-deoxy-D-ribose. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(4), 806–812
- Ikeda R., Tajitsu Y., Iwashita K., Che X.F., Yoshida K., Ushiyama M. ... Yamada K. (2008). Thymidine phosphorylase inhibits the expression of proapoptotic protein BNIP3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 370(2), 220–224.
- Ishikawa F., Miyazono K., Hellman U., Drexler H., Wernstedt C., Hagiwara K., Usuki K., Takaku F., Risau W. & Heldin C.H. (1989) Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. *Nature*, 338, 557– 562.
- Kalckar H. M. (1945) The enzymatic synthesis of a nucleoside. *Journal of Biological Chemistry*, 158(3) 723-724
- Klein W., Z. (1935). Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. Über Nucleosidase *Physiology Chemistry*, 231: 125
- Ko J. C., Chiu H. C., Syu J. J., Jian Y. J., Chen C. Y., Jian Y. T., Huang Y. J., Wo T. Y. & Lin, Y. W. (2014). Tamoxifen enhances erlotinib-induced cytotoxicity through down-regulating AKT-mediated thymidine phosphorylase expression in human non-small-cell lung cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 88(1), 119–27.
- Krenitsky, T. A., Tuttle, J. V. (1982). Correlation of substrate-stabilization patterns with proposed mechanisms for three nucleoside phosphorylases. *Biochimica et biophysica Acta*, 703 (2), 247-249.
- Kubilus J., Lee L.D., Baden H.P. (1978). Purification of thymidine phosphorylase from human amniochorion. *Biochimica et biophysica Acta*, 527(1), 221-228.
- Lapponi M. J., Rivero C. W., Zinnia M. A., Britosa C. N., Trelles J. A. (2016). New developments in nucleoside analogues biosynthesis: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 133, 218-233

- Li W., Gigante A., Perez-Perez M.J., *et al.*, (2014). Thymidine phosphorylase participates in platelet signaling and promotes thrombosis. *Circulation Research*, 115(12), 997-1006.
- Li W., Tanaka K., Morioka K., Takamori A., Handa M., Yamada N. & Ihaya, A. (2008). Long-term effect of gene therapy for chronic ischemic myocardium using platelet-derived endothelial cell growth factor in dogs. *The Journal of Gene Medicine*, 10, 412–20
- Li W., Yue H. (2018). Thymidine phosphorylase: A potential new target for treating cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(3),157-171.
- Liekens S., Bronckaers A., Perez-Perez M.J. & Balzarini J. (2007). Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/ thymidine phosphorylase for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*. 74(11), 1555–67.
- Manson L. A. & Lampen L.O. (1951). The metabolism of desoxyribose nucleosides in *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 539-547
- Mendieta J., Martín-Santamaría S., Priego E. M., Balzarini J, Camarasa M. J., Pérez-Pérez M. J., & Gago F. (2004). Role of Histidine-85 in the Catalytic Mechanism of Thymidine Phosphorylase as Assessed by Targeted Molecular Dynamics Simulations and Quantum Mechanical Calculations. *Biochemistry*, 43(2), 405-414
- Mitsiki E., Papageorgiou A. C, Iyer S., Thiyagarajan N., Prior S. H., Sleep D., Finnis C. & Acharya K. R. (2009). Structures of native human thymidine phosphorylase and in complex with 5-iodour- acil. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 386, 666–70.
- Miyadera K., Sumizawa T., Haraguchi M., Yoshida H., Konstanty W., Yamada Y. & Akiyama S. (1995) Role of thymidine phosphorylase activity in the angiogenic effect of platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase. *Cancer Research*, 55(8), 1687–90.
- Miyazono K., Okabe T., Urabe A., Takaku F & Heldin C. H. (1987). Purification and properties of an endothelial cell growth factor from human platelets. *Journal of Biological Chemistry*, 262, 4098-4103.
- Moreno R. E., Yaromina, A., Houben, R., Groot, A. J., Dubois, L., & Vooijs, M. (2018). Prognostic Role of Hypoxia-Inducible Factor-2 α Tumor Cell Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 8, 224.
- Nakayama C., Wataya Y., Meyer R. B. Jr, Santi D. V., Saneyoshi M. & Ueda T. (1980). Thymidine phosphorylase. Substrate specificity for 5-substituted 2'-deoxyuridines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 23(8), 962–4.
- Norman R. A., Barry S. T., Bate M., Breed J., Colls J. G., Ernill R. J. ... Pauptit R. A. (2004). Crystal structure of human thymidine phosphorylase in complex with a small molecule inhibitor. *Structure*. 12(1), 75–84.
- Panova I. G., Sharova N. P., Dmitrieva S. B., Poltavtseva R. A., Sukhikh G. T. & Tatikolov A. S. (2007). Substrate specificity of *Escherichia Coli* thymidine phosphorilase. *Biochemistry (Moscow)*, 72(1), 21-8.
- Pugmire M. J. & Ealick S. E. (2002). Structural analyses reveal two distinct families of nucleoside phosphorylases. *Biochemical Journal*, 361(1), 1-25.
- Pula G., Mayr U., Evans C., Prokopi M., Vara D. S., Yin X., Astroulakis Z., Xiao Q., Hill J., Xu Q. & Mayr M. (2009) Proteomics identifies thymidine phosphorylase as a key regulator of the angiogenic potential of colony-forming units and endothelial progenitor cell cultures. *Circulatory Research*, 104(1), 32-40.

- Raymond F. Schinazi, A. P., Jean-Pierre S. (1992). Substrate specificity of *Escherichia coli* thymidine phosphorylase for pyrimidine nucleosides with anti-human immunodeficiency virus activity. *Biochemical Pharmacology*, 44(2). 199-204.
- Ricciuti, B., Leonardi, G. C., & Brambilla, M. (2019). Emerging Biomarkers in the Era of Personalized Cancer Medicine. *Disease Markers*, 5907238.
- Ruckhäberle E., Karn T., Engels K., Turley H., Hanker L., Müller V. ... Rody A. (2010). Prognostic impact of thymidine phosphorylase expression in breast cancer-comparison of microarray and immunohistochemical data. *European Journal of Cancer*, 46(3), 549–557.
- Sadahiro S., Suzuki T., Tanaka A., Okada K., Nagase H., Uchida J. (2012) Association of right-sided tumors with high thymidine phosphorylase gene expression levels and the response to oral uracil and tegafur/leucovorin chemotherapy among patients with colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 70(2):285–291.
- Schwartz M. (1971). Thymidine phosphorylase from *Escherichia coli*. Properties and kinetics. *European Journal of Biochemistry*, 21:191–8.
- Serra I., Teodora Bavaro T., Cecchini D. A., Daly S., Albertini A. M., Terreni M., Ubiali D. (2013). A comparison between immobilized pyrimidine nucleoside phosphorylase from *Bacillus subtilis* and thymidine phosphorylase from *Escherichia coli* in the synthesis of 5-substituted pyrimidine 2'-deoxyribonucleosides. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 95:16-22.
- Shimabukuro T., Matsuyama H., Baba Y., Jojima K., Suyama K., Aoki A., Suga A., Yamamoto N. & Naito, K (2005). Expression of thymidine phosphorylase in human superficial bladder cancer. *International Journal of Urology*, 12(1), 29–34.
- Sivridis E., Giatromanolaki A., Koukourakis M. I., Bicknell R., Harris A. L. & Gatter K. C. (2000). Thymidine phosphorylase expression in normal and hyperplastic endometrium. *Journal of Clinical Pathology*, 53(9), 704–708.
- Usuki, K., Saras, J., Waltenberger, J., Miyazono, K., Pierce, G., Thomason, A. & Heldin, C. H. (1992). Platelet-derived endothelial cell growth factor has thymidine phosphorylase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 184(3),1311-1316.
- Walter, M. R., Cook, W. J., Cole, L. B., Short, S. A., Koszalka, G. W., Krenitsky, T. A. & Ealick E. (1990). Three-dimensional structure of thymidine phosphorylase from *Escherichia coli* at 2.8 Å resolution. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(23), 14016–14022.
- Wang L., Huang X., Chen Y., Jin X., Li Q. & Yi T.N. (2012). Prognostic value of TP/PD-ECGF and thrombocytosis in gastric carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 38(7), 568–573.
- Zhang L., Mackenzie I. Z., Rees M. C. & Bicknell R. (1997). Regulation of the expression of the angiogenic enzyme platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in endometrial isolates by ovarian steroids and cytokines. *Endocrinology*, 138(11), 4921–4930.
- Zimmerman M. & Seidenberg J. (1964) Deoxyribosyl transferases. *Journal of Biological Chemistry*, 239, 2618-2621.

Los géneros *Alchemilla* y *Lachemilla*: revisión de estudios fitoquímicos, farmacológicos y potencial terapéutico

Genus *Alchemilla* and *Lachemilla*: review of their phytochemistry, pharmacology and therapeutic potential

ÁLVAREZ-GARCÍA, Rocío†*, HERNÁNDEZ-REYES, Rubén, VARGAS-HERNÁNDEZ, Genaro y TOVAR-JIMÉNEZ, Xochitl

ID 1^{er} Autor: Rocío, Álvarez-García / ORC ID: 0000-0001-7573-3290, CVU CONACYT ID: 201058

ID 1^{er} Coautor: Rubén, Hernández-Reyes / ORC ID: 0000-0002-5620-1691

ID 2^{do} Coautor: Genaro, Vargas-Hernández / ORC ID: 0000-0002-1931-2018, CVU CONACYT ID: 80183

ID 3^{er} Coautor: Xochitl, Tovar-Jiménez / ORC ID: 0000-0002-6626-6237, CVU CONACYT ID: 228873

DOI: 10.35429/P.2020.4.39.55

R. Álvarez, R. Hernández, G. Vargas y X. Tovar

Laboratorio de Tecnología de Compuestos Bioactivos, Universidad Politécnica de Pachuca. C. P. 43830, Ex-Hacienda de Santa Bárbara, Carretera Pachuca–Cd. Sahagún Km. 20, Zempoala, Hidalgo, México.

*ralvarez@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

Since ancient times and to date, plants are an important resource that provides us with chemical compounds that can help us to treat diseases; despite this, there are still a large number of species that are used in folk medicine for which there is no scientific information to support their medicinal use or they have close relatives that can indicate their chemical and pharmacological potential. An example of this are the plants of *Alchemilla* and *Lachemilla* genus, which have been shown by botanical and phylogenetic studies to be related. The genus *Alchemilla* has been more studied in European and Middle East countries, mainly metabolites of the flavonoid families, tannins and other phenolic compounds with pharmacological studies that support their therapeutic effects. As for the genus *Lachemilla*, which is present in Latin America, it has not been so well studied, but being closely related to *Alchemilla*, it may have a high pharmacological potential, since phenolic chemical compounds may also be present that could be used by its biological properties, in addition to the important contributions that can be made to the knowledge of the chemical composition of this genus of plants. In the present review, an analysis was made of the chemical and pharmacological studies reported in the last two decades of both genders, which led to the observation that there is great potential in the genus *Lachemilla*.

Alchemilla, *Lachemilla*, Phytochemistry, Pharmacology, Therapeutic potential

Introducción

El uso de la Medicina Tradicional es ancestral y data desde que el hombre tuvo conciencia de que podía emplear los recursos que le rodeaban para curar sus enfermedades. Por esta razón, se conoce que las plantas contienen principios activos de acción terapéutica definida, que pueden emplearse para modificar favorablemente los trastornos patológicos originados por las enfermedades y recuperar la salud.

A pesar del gran conocimiento que se tiene de que las plantas son una de las principales fuentes de productos naturales con actividad biológica, reportan que se estima que solo el 6% de la flora terrestre se ha investigado farmacológicamente y el 15% fitoquímicamente (Cragg y Newman, 2013), quedando aún un gran número de especies que se utilizan actualmente en la medicina tradicional por ser estudiadas.

La importancia del aislamiento y caracterización de los compuestos químicos presentes en las plantas radica, en que existen algunos principios activos que pueden ayudar al tratamiento de alguna enfermedad, o pueden representar una plataforma de información científica básica que puede ser utilizada para la generación de compuestos con un mayor rango de aplicaciones o efectos mucho mayores a menores dosis.

Por lo tanto, la búsqueda de plantas medicinales tradicionales como fuentes de productos naturales con potencial bioactivo es constante, y nos planteamos el llevar a cabo una revisión sobre un género distribuido en Latinoamérica que no ha sido tan explorado como lo es *Lachemilla*, pero que está directamente relacionado con el género *Alchemilla*, del cual, diversos estudios realizados principalmente en Europa y Medio Oriente, han demostrado la presencia de compuestos fenólicos (principalmente taninos y flavonoides), con gran actividad antioxidante, y los estudios in vitro e in vivo indican que dichas plantas tienen actividad antitumoral, antiinflamatoria y cicatrizante entre otras.

Durante el desarrollo de la presente revisión se abarcarán aspectos sobre ambos géneros, su relación, estudios fitoquímicos y farmacológicos, así como el potencial que tiene el género *Lachemilla*.

Materiales y métodos

Las palabras clave para realizar la búsqueda en la literatura de la información para esta revisión fueron *Alchemilla*+phytochemistry, *Alchemilla*+pharmacology, *Lachemilla*, *Lachemilla*+Phytochemistry y los nombres específicos de las especies que se han reportado en Latinoamérica, contemplando información publicada en un periodo de 20 años (Enero 2000-Octubre 2020). La revisión se realizó utilizando el buscador Google Académico, Springer Link, PubMed, WorldWibeScience y Europe PMC para localizar los artículos científicos relacionados con el tema, considerándose para este documento alrededor de cien artículos que mencionaban resultados de algún estudio químico o biológico, aunque se revisaron muchos más, de los cuales varios se descartaron por enfocarse sólo a realizar descripciones botánicas de especímenes, considerarse que la información no era clara o no aportaba datos suficientes para la presente revisión.

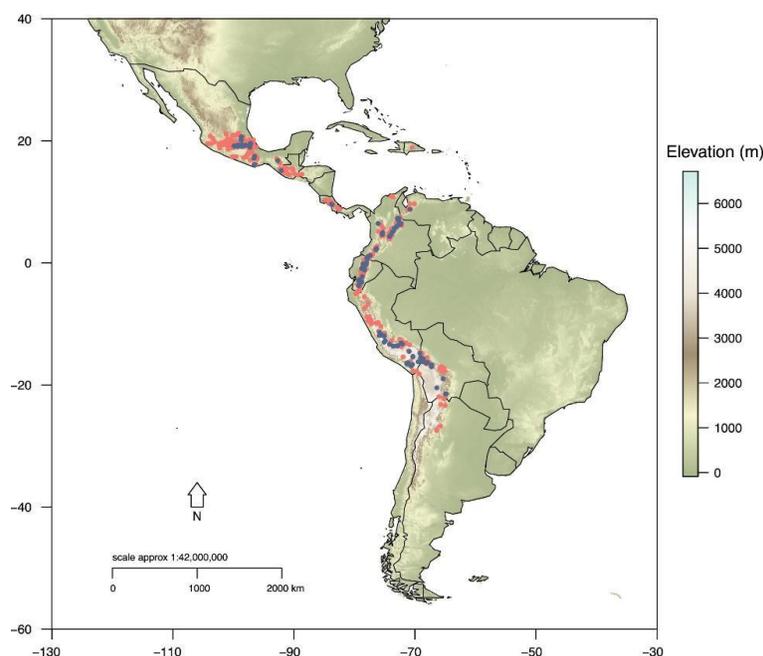
Resultados y discusión

Descripción de los géneros y su relación

El género *Alchemilla* pertenece a la familia Rosaceae, incluye más de 1000 especies distribuidas en Europa, Asia y el este de África, pero principalmente en Turquía, Iran e Iraq (Özbilgin *et al.*, 2019; Afshar *et al.*, 2015). Al género se le conoce con los nombres en inglés de “Lady’s Mantle” o “lion’s foot” por las características de *Alchemilla vulgaris* que es el espécimen más estudiado del género. Son plantas herbáceas perennes o a veces subarborescentes, a menudo rastreras o decumbentes; estípulas envolventes, más o menos foliáceas, unidas al peciolo, aparentando una hoja multipartida o una vaina multilobada, hojas alternas, las inferiores pecioladas, las superiores similares, por lo común sésiles y con menor número de divisiones; se caracteriza por tener flores pequeñas, casi diminutas, sin pétalos y número reducido de estambres (1-4) que tienen anteras, las flores son a veces solitarias, con frecuencia agrupadas; pétalos ausentes; estigmas capitados o claviformes; frutos en forma de aquenios, encerrados en el hipantio persistente (Rzedowski y Rzedowski, 2005).

En cuanto al género *Lachemilla*, es un grupo morfológicamente muy variable que incluye hierbas perennes, subarborescentes y arbustos. Comprende cerca entre 60 y 80 especies y se encuentra entre 2200 y 5000 m de altitud, las plantas están distribuidas desde el norte de México hasta el norte de Chile y Argentina (Figura 1), (Morales-Briones, 2016; Morales-Briones y Tank, 2019). En México el género está representado por al menos 10 especies que se pueden encontrar en hábitats subalpinos y alpinos desde el bosque de pinos de montaña hasta las elevaciones zacatonales (Morales-Briones, 2016).

Figura 1 Distribución del género *Lachemilla* en Latinoamérica (representado por los puntos rojos)



Fuente: Morales-Briones y Tank (2019)

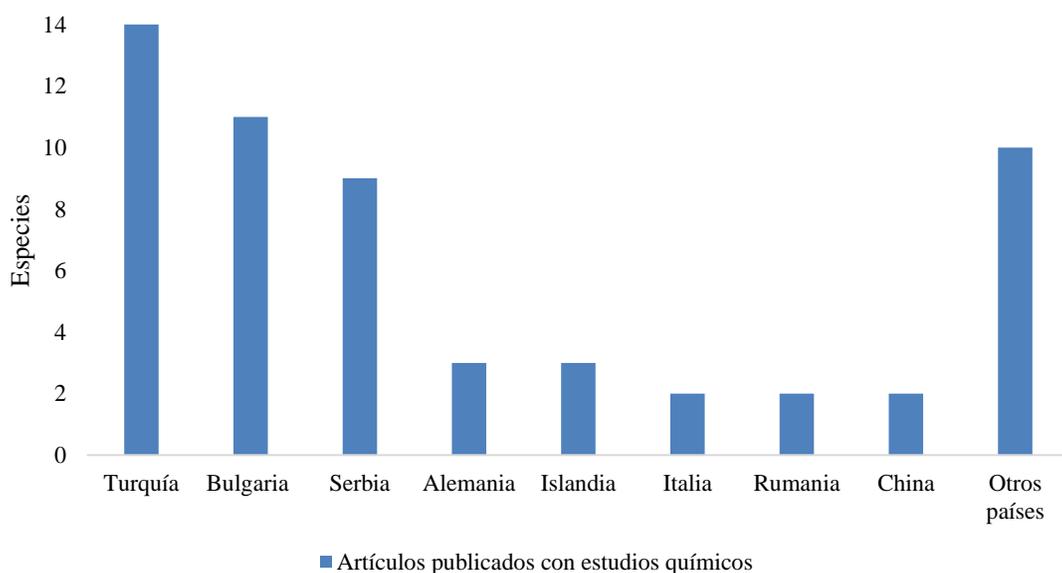
El género *Lachemilla* comprende hierbas perennes o pocas veces pequeños arbustos. Las hojas son simples, lobuladas, tripartidas o pinnaticompuestas, con estípulas. Las flores se disponen en cimas glomeruladas o laxas o son solitarias. Cada flor presenta un hipantio que es una prolongación del receptáculo, en el que están insertos el cáliz, epicáliz y los estambres, carece de pétalos; el cáliz tiene 4 sépalos, el epicáliz es un verticilo exterior al cáliz, generalmente con 4 episépalos (a veces 2 o ausentes) alternos a los sépalos; los estambres son 2 o raramente 3 o 4 y están en el borde interno del disco del hipantio, las anteras son extrorsas; el gineceo puede tener uno a 10 carpelos encerrados en el hipantio, cada carpelo presenta un óvulo basal. El fruto es seco e indehisciente con uno a 10 aquenios. Los caracteres taxonómicos más utilizados para la identificación de las especies son: Hábitat, pubescencia, estípulas, hojas, inflorescencia, cáliz y epicáliz, carpelos y frutos (Romoleroux, 2004).

Lachemilla se creó como una sección del género *Alchemilla*, sin embargo, se menciona que otros autores lo trataron como un género distinto, y a partir de ahí las referencias bibliográficas los mencionan como géneros diferentes, aunque *Lachemilla* y *Alchemilla* comparten algunas características morfológicas, pero difieren en varios aspectos, como son: la distribución geográfica, el número de estambres y la posición de los estambres y anteras. (Romoleroux, 2004). Incluso en páginas oficiales internacionales, así como herbarios o la CONABIO en México, se manejan de forma indistinta o como sinónimos ambos géneros (The Catalogue of Life Partnership, 2019; CONABIO, s.f., UNAM, s.f.). En varios trabajos filogenéticos han publicado estudios que intentan aclarar su taxonomía y diferenciar claramente ambos géneros, sin embargo, hasta la fecha aún los límites no son claros y se menciona que se requiere de una revisión completa y exhaustiva (Morales-Briones *et al.*, 2018; Morales-Briones y Tank, 2019).

Estudios fitoquímicos

En las dos últimas décadas se ha visto un constante estudio de especies del género *Alchemilla*, principalmente de aquellas que crecen en regiones de Turquía, Bulgaria y Serbia (Gráfico 1). El número de especies de las cuales se reportó un estudio químico fue de veinticinco, siendo *A. mollis* y *A. vulgaris* las más estudiadas, con un 9 y 22 % respectivamente del total de los artículos revisados, cabe resaltar que en años anteriores a los considerados para esta revisión también estas especies eran las más estudiadas y que por lo tanto, se observa que aún se realizan investigaciones enfocadas a analizar los compuestos presentes en especies colectadas en otras regiones o países, por el amplio potencial de estos especímenes tanto química como farmacológicamente.

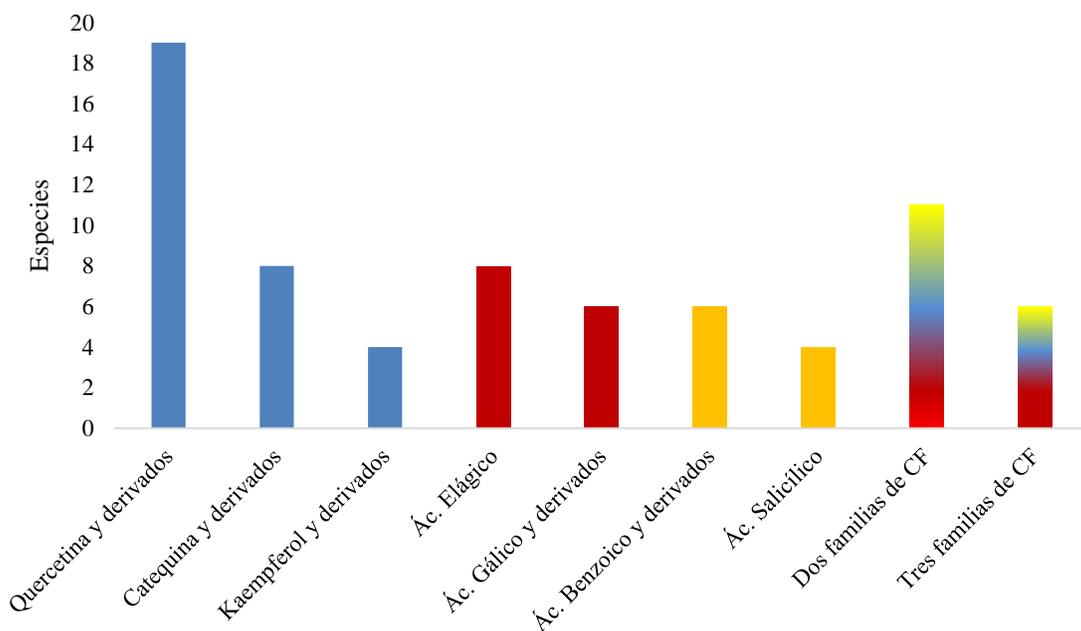
Gráfico 1 Lugar de origen de los especímenes que fueron estudiados químicamente en las dos últimas décadas



Los metabolitos presentes en las plantas del género *Alchemilla* son diversos, pero se ha reportado principalmente la presencia de flavonoides (agliconas y glicosidados con diferentes azúcares), taninos y otros compuestos fenólicos, también se han identificado terpenos, cumarinas, ácidos grasos e incluso aminoácidos, pero son pocos los estudios que han indicado su presencia, la mayoría de las investigaciones se han enfocado a la búsqueda de compuestos fenólicos.

Es importante mencionar que el 81 % de las especies con estudios químicos tienen flavonoides libres o glicosidados, en el 34 % se han encontrado taninos y también un 34 % de los especímenes tienen otros compuestos fenólicos presentes, tales como derivados de ácido salicílico, ácido clorogénico, etc., lo cual indica la abundancia de este tipo de metabolitos en las plantas de este género. En el Gráfico 2 se pueden observar los compuestos químicos más reportados en las especies, dividiéndose en compuestos de la familia de los flavonoides (azul), de los taninos (rosa) y otros compuestos fenólicos (amarillo), el 58 % de las especies presenta dos más metabolitos de las familias analizadas, y aproximadamente el 32% contiene metabolitos de los tres grupos de compuestos principales.

Gráfico 2 Metabolitos más reportados en el género *Alchemilla*



Respecto a estudios químicos realizados a plantas del género *Lachemilla*, a pesar del gran parecido e incluso sinonimia botánica con el género *Alchemilla* sólo existe un reporte, el publicado por González *et al.*, (2014), en donde se estudió a *Lachemilla orbiculata* colectada en dos localidades de los andes ecuatorianos, en ambos especímenes se aisló e identificó estigmasterol, adicionalmente se cuantificó por técnicas *in vitro* el contenido de flavonoides lo cual nos indica que están presentes en éste género, aunque en ese estudio no se logró purificar y caracterizar a ninguno.

Farmacología de ambos géneros

Se han realizado estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* para investigar las propiedades biológicas de plantas del género *Alchemilla*, aunque este aspecto ha sido menos analizado que la parte química; la mayoría de reportes pertenecen a las especies más estudiadas que son *A. mollis* y *A. vulgaris*, con un total de 17 y 34 % respectivamente de las investigaciones publicadas, de las cuales, la diferencia principal es el lugar donde se realizó la colecta, encontrándose especímenes de diferentes regiones o países, en la mayoría de los artículos se han confirmado muchas de sus propiedades biológicas (Tabla 1).

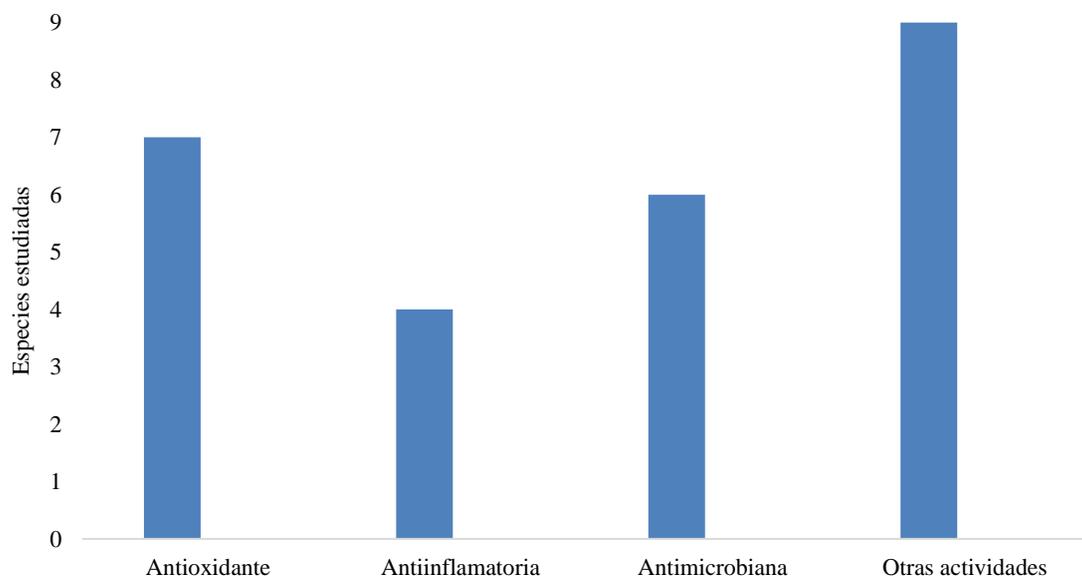
Tabla 1 Compendio de estudios fitoquímicos y biológicos en plantas del género *Alchemilla*

Especie	Estudio Fitoquímico			Estudio Biológico				Referencia
	F	T	OF	AO	AI	AM	OA	
<i>Alchemilla achtarowii</i>	X							Trendafilova <i>et al.</i> , 2012
	X	X						Vitkova <i>et al.</i> , 2013
<i>Alchemilla alpina</i>			X					Falchero <i>et al.</i> , 2008; Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001
<i>Alchemilla armeniaca</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla barbatiflora</i>				X				Renda <i>et al.</i> , 2018
<i>Alchemilla bursensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla caucásica</i>			X					Matthaus y Özcan, 2014
<i>Alchemilla cimilensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla diademata</i>						X		Barbour <i>et al.</i> , 2004
<i>Alchemilla erythropoda</i>	X						X	Türk <i>et al.</i> , 2011
<i>Alchemilla erzincanensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla faeroensis</i>			X					Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001
<i>Alchemilla fissa</i>	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla glabra</i>	X	X	X	X		X	X	Denev <i>et al.</i> , 2014;
	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla haumanii</i>			X					Lemma <i>et al.</i> , 2019
<i>Alchemilla hirsutiflora</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla hirtipedicellata</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla ikizdereensis</i>	X						X	Türk <i>et al.</i> , 2011; Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla japonica</i>	X	X						Yun <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla jumrukczalica</i>		X	X					Nikolova <i>et al.</i> , 2012
	X	X						Vitkova <i>et al.</i> , 2013
<i>Alchemilla mollis</i>	X					X	X	Küpeli <i>et al.</i> , 2015;
				X	X	X		Karatoprak <i>et al.</i> , 2017
				X	X		X	Oz, <i>et al.</i> , 2016
		X					X	Hwang <i>et al.</i> , 2018
							X	Makau <i>et al.</i> , 2013; Ozbek <i>et al.</i> , 2017
				X				Nedyalkov <i>et al.</i> , 2015; Stanilova <i>et al.</i> , 2012
				X			X	Trendafilova <i>et al.</i> , 2011
	X	X						Ducksteina <i>et al.</i> , 2012; Karatoprak <i>et al.</i> , 2017
		X	X				Sytar <i>et al.</i> , 2016	
					X		Turkera y Yıldırım, 2015; Usta <i>et al.</i> , 2014	
<i>Alchemilla monticula</i>	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla orduensis</i>	X							Kaya <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla oriturcica</i>	X					X		Türk <i>et al.</i> , 2011; Kaya <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla persica</i>	X			X		X		Küpeli <i>et al.</i> , 2015
	X	X	X					Afshar <i>et al.</i> , 2015
							X	Özbilgin <i>et al.</i> , 2019
				X	X		X	Oz, <i>et al.</i> , 2016
				X			X	Ergene <i>et al.</i> , 2010
<i>Alchemilla procerrima</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla sericata</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla sp.</i>	X			X				Comdrat <i>et al.</i> , 2009
	X	X	X	X				Tufan <i>et al.</i> , 2014
<i>Alchemilla stricta</i>	X							Kaya <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla trabzonica</i>	X							Türk <i>et al.</i> , 2011
<i>Alchemilla viridiflora</i>	X	X			X			Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla vulgaris</i>	X						X	Mandrone <i>et al.</i> , 2018;
	X	X						Shrivastava <i>et al.</i> , 200
	X	X					X	Filippova, 2017; Takir <i>et al.</i> , 2014; Takir <i>et al.</i> , 2015
				X			X	Said <i>et al.</i> , 2011
	X	X			X	X	X	Boroja, <i>et al.</i> , 2018
	X	X	X					Dimins <i>et al.</i> , 2013; Ducksteina <i>et al.</i> , 2012
	X	X	X	X	X		X	Tasić-Kostov <i>et al.</i> , 2019;
							X	Plotnikov <i>et al.</i> , 2006
	X	X	X	X			X	El-Hadidy <i>et al.</i> , 2019; Juric <i>et al.</i> , 2020; Neagu <i>et al.</i> , 2015; Vlaisavljevic <i>et al.</i> , 2019
		X						Condrat <i>et al.</i> , 2012; Ilić-Stojanović <i>et al.</i> , 2017
				X				Augspole <i>et al.</i> , 2018; Mazzio <i>et al.</i> , 2012
	X	X	X				X	Patente n° US 6,395,309 B1, 2002
							X	Arnold <i>et al.</i> , 2015; Choi <i>et al.</i> , 2018; Oktyabrsky <i>et al.</i> , 2009; Shrivastava y John, 2006; Shrivastava <i>et al.</i> , 2007
	X		X	X			X	Valcheva-Kuzmano <i>et al.</i> , 2019
					X			Canli <i>et al.</i> , 2017; Schink <i>et al.</i> , 2018; Vitullo <i>et al.</i> , 2011
X		X				X	Abd-Hamid <i>et al.</i> , 2017	
		X					Ahmed y Zhang, 2019; Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001;	
<i>Alchemilla xanthochlora</i>	X							Fraisse <i>et al.</i> , 2000
	X		X	X				Ondrejovič y Ondrigová, 2009
				X				Jamous <i>et al.</i> , 2018
			X					Falchero <i>et al.</i> , 2009
							X	Herbrechter <i>et al.</i> , 2020

T = Taninos; F = Flavonoides; OF = Otros compuestos fenólicos; AA = Actividad antioxidante; AI = Actividad antiinflamatoria; AM = Actividad antimicrobiana; OA = Otra actividad

Debido a la presencia de compuestos fenólicos, las investigaciones se han enfocado principalmente a evaluar actividades relacionadas con sus beneficios, es por ello que en su mayoría son estudios de su actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, ya que es sabido que los flavonoides y taninos participan positivamente en la inhibición de radicales libres, de enzimas que participan en procesos de inflamación y sobre la membrana de bacterias (Nagula y Wairkar, 2019; Salaritabar *et al.*, 2017; Górnaiak *et al.*, 2019), pero también se han comprobado las propiedades de plantas del género para la disminución de la endometriosis, actividad contra virus y hongos, propiedades vasorrelajantes, quelantes, cicatrizantes, entre otras (Küpeli *et al.*, 2015; Makau *et al.*, 2013; Boroja *et al.*, 2018; Takır *et al.*, 2014; Oktyabrsky *et al.*, 2009; Oz, *et al.*, 2016). En la gráfica 3 se muestra un análisis general del número de especies de las que se ha reportado algún estudio biológico de los anteriormente mencionados.

Gráfico 3 Actividades biológicas más evaluadas en plantas del género *Alchemilla*



En el caso de las especies del género *Lachemilla*, los estudios biológicos son muy escasos, sólo hay un estudio *in vitro* donde se evaluó la actividad antioxidante de *L. orbiculata* (Argoti *et al.*, 2011) y otro más donde se hizo un estudio *in vivo* con resultados positivos de las propiedades diuréticas del extracto de diclorometano de *Lachemilla pinnata* (Ayca *et al.*, 2014). Existen reportes que hacen referencia a estudios etnobotánicos de *L. pinnata*, *L. procumbens* y *L. vulcanica*, donde se menciona que las plantas son utilizadas por sus propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias, sedantes, etc., las cuales podrían estar relacionadas con la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos como pudieran ser derivados del ácido salicílico. En la tabla 2 se resume la información referente a estudios químicos y farmacológicos de plantas de este género.

Tabla 2 Estudios fitoquímicos y biológicos de plantas del género *Lachemilla*

Especie	Estudio Fitoquímico			Estudio Farmacológico				Referencia
	F	T	OF	AO	AI	AM	OA	
<i>Lachemilla orbiculata</i>			X					González, Romoleroux, & Malagón, 2014
				X				Argoti <i>et al.</i> , 2011
<i>Lachemilla pinnata</i>					X		X	Ayca <i>et al.</i> , 2014
<i>Lachemilla procumbens</i>							X	Perry, 1929
<i>Lachemilla vulcanica</i>							X	Ansoli <i>et al.</i> , 2010

T = Taninos; F = Flavonoides; OF = Otros compuestos fenólicos; AA = Actividad antioxidante; AI = Actividad antiinflamatoria; AM = Actividad antimicrobiana; OA = Otra actividad

Potencial terapéutico de los géneros *Alchemilla* y *Lachemilla*

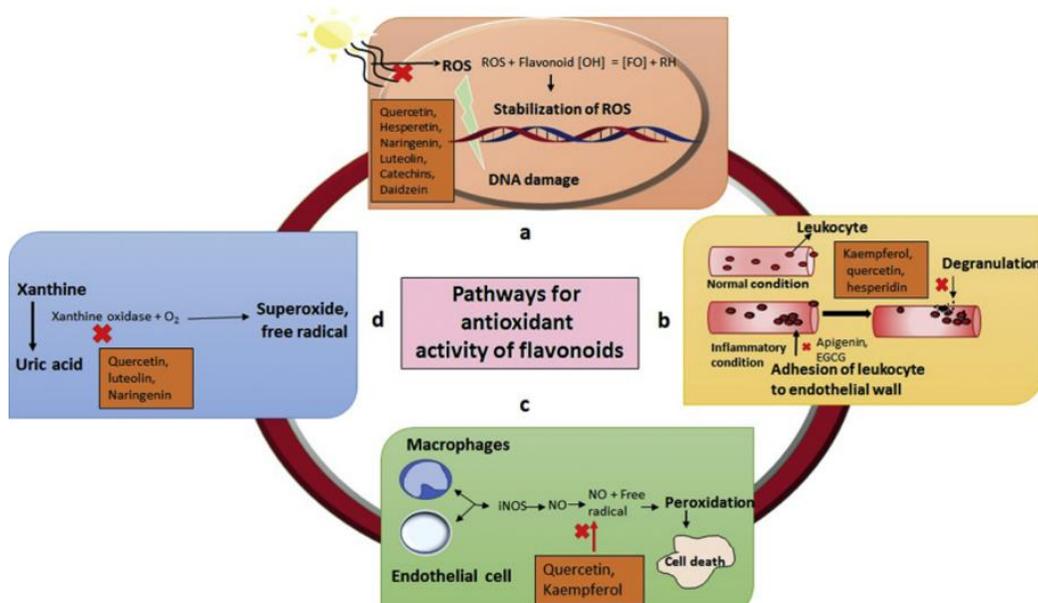
Aunque los estudios químicos de plantas del género *Alchemilla* en los últimos 20 años representan un porcentaje muy bajo de las especies que pertenecen a dicho género, hay que recordar que desde hace más de 60 años se han realizado investigaciones de algunas de las especies, pero que a pesar de eso aún en las últimas décadas no se ha dejado de investigar incluso especies con un gran número de artículos como lo son *A. mollis* y *A. vulgaris*, las dos más representativas del género, y que incluso a la fecha muestran un gran potencial por el tipo de compuestos presentes.

Es bien conocido que los flavonoides tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas, anticancerígenas, antivirales, antimicrobianas y antifúngicas (Nagula y Wairkar, 2019; Salaritabar *et al.*, 2017; Górnaiak *et al.*, 2019). Al igual que los taninos y otros compuestos fenólicos (Sharma *et al.*, 2019), lo cual nos indica su gran potencial farmacológico, incluso para el tratamiento de otros tipos de problemas médicos en los que en años recientes se ha visto la participación positiva de los flavonoides, en este campo aún no está tan explorado el uso de *Alchemillas*, como puede ser su uso para el tratamiento del cáncer. A continuación, se mencionan algunas de las propiedades biológicas relacionadas con las familias de compuestos presentes en este género.

Actividad antioxidante de polifenoles.

Las aplicaciones terapéuticas de bioflavonoides están ampliamente reportadas para el tratamiento de enfermedades como la inflamación, problemas cardiovasculares, respiratorios, diabetes, etc. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes, es decir, estabilizan la estructura de radicales libres oxidándose ellos (Nijveldt *et al.*, 2001), lo que les permite actuar por varias vías dependiendo principalmente de su estructura, como se puede observar en la Figura 2, siendo cuatro los principales mecanismos por los cuales puede ejercer su efecto a) inhibición de las especies reactivas de oxígeno, b) inmovilización de leucocitos, c) inhibición del óxido nítrico y d) inhibición de la xantina oxidasa, todos mecanismos que llevan a desencadenar procesos biológicos perjudiciales para la salud (Nagula y Wairkar, 2019).

Figura 2 Principales mecanismos de actividad antioxidante de flavonoids



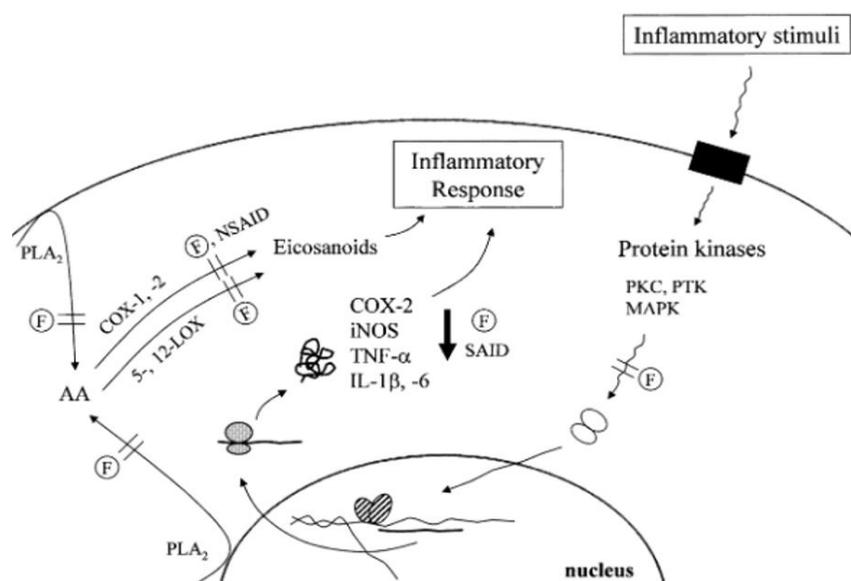
Fuente: Nagula y Wairkar (2019)

En la naturaleza, los flavonoides generalmente están glicosidados, es decir unidos a azúcares, peor también pueden encontrarse libres (en forma de agliconas); se sabe que las agliconas tienen más actividad antioxidante que los flavonoides glicosidados, se piensa que puede deberse a que se eliminan grupos hidroxilo unidos directamente a los anillo aromáticos, inhibiendo de alguna forma su capacidad de eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) o unirse a metales. Además, el tamaño más grande de las moléculas glicosidadas puede impedir el paso a través de las membranas, lo que puede también conducir a una menor actividad antioxidante. Una de las ventajas de las moléculas glicosidadas es que se incrementa su solubilidad en agua, mejorando su absorción en el intestino (Akhlaghi y Foshati, 2017). Los compuestos presentes en muchas de las plantas del género *Alchemilla* pueden estar actuando como antioxidantes a corto y largo plazo, considerando que están presentes tanto agliconas como flavonoides glicosidados, lo que podría dar un efecto a corto y largo plazo.

Actividad antiinflamatoria de compuestos fenólicos.

Está reportado que los flavonoides como quercetina y sus derivados, kaempferol y derivados de las catequinas, tienen actividad antiinflamatoria ya comprobada, conociéndose de forma específica los mecanismos de acción. En general, podemos decir que la quercetina y sus derivados reducen la respuesta inmune, el kaempferol actúa inhibiendo la rutas que disminuyen la respuesta inflamatoria, además, la catequina y sus derivados inhiben o disminuyen las enzimas proinflamatorias (Salaritabar *et al.*, 2017), lo que explica por qué estas plantas hayan dado resultados positivos al evaluar su actividad antiinflamatoria, debido al alto contenido de cualquiera de los compuestos ya mencionados y que como se pudo ver en el Gráfico 1, son los metabolitos mayoritarios presentes. Al igual que la actividad antioxidante, hay varios mecanismos de acción por lo que un flavonoide puede ejercer su efecto, aunque se sabe, que es muy probable que actúen en varios sitios a la vez, aunque su principal mecanismo puede ser el efecto sobre enzimas generadoras de eicosanoides y su efecto sobre la expresión de moléculas proinflamatorias, tal como lo menciona Kim *et al.*, 2004 (Figura 3).

Figura 3 Mecanismos de acción de flavonoides (F) sobre la respuesta inflamatoria

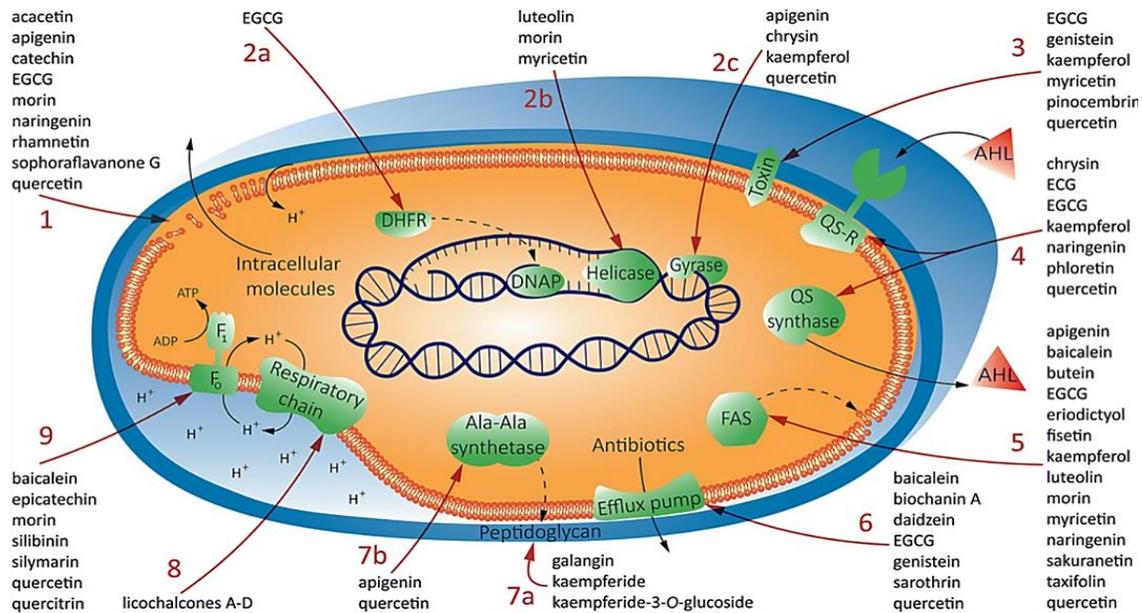


Fuente: Kim *et al.*, 2004

Actividad antimicrobiana de polifenoles.

En contraste con los efectos protectores de flavonoides en las membranas, se demostró que las catequinas rompen la membrana bacteriana al unirse a los lípidos de la bicapa y al inactivar o inhibir la síntesis de enzimas intracelulares y extracelulares. En particular, las catequinas presentes en gran número en plantas del género, se sabe que tienen actividad tanto en bacterias gram positivas como bacterias gram negativas, ya que rompen la membrana bacteriana. Los flavonoides como la quercetina y sus derivados, pueden disminuir el espesor de la bicapa lipídica e incluso llegar a romper la monocapa de lípidos, así como inhibir la producción de alginato, que trae como consecuencia efectos sobre la adherencia de los microorganismos, y también inhiben el quorum sensing (Górniak *et al.*, 2019) (Figura 4).

Figura 4 Representación gráfica de los mecanismos de acción de los compuestos fenólicos en la ruptura de la membrana celular



Fuente: Górnai et al., 2019

Efecto neuroprotector de los flavonoides.

Estudios recientes han demostrado que los flavonoides pueden jugar un rol importante en los sistemas receptores en el cerebro, demostrando efectos en el sistema nervioso central previniendo la neurodegeneración asociada a problemas de Parkinson. Se ha visto que son capaces de inhibir enzimas como son las aldosa reductasas, lipooxigenasas, entre otras enzimas, las cuales pueden desencadenar enfermedades neurodegenerativas. También se ha podido comprobar mediante estudios de docking molecular el potencial de los flavonoides para el tratamiento del Alzheimer (Panche, *et al.*, 2016).

Actividad anticancerígena de flavonoides.

Los flavonoides actúan para prevenir muchos tipos comunes de cáncer. El efecto preventivo y protector está relacionada con su fuerte potencial anticancerígeno, antimutagénico y antiproliferativo, mediante la modulación de enzimas y procesos inflamatorios. Aún no están claros todos los mecanismos mediante los cuales pueden participar, pero siguen en estudio por su amplio potencial en esta área (Lotha, Sivasubramanian, 2018).

Panche *et al.*, (2016) mencionan que los flavonoides pueden ayudar a prevenir el carcinoma ejerciendo efectos inhibitorios sobre ciertas isoenzimas del citocromo P450 responsables de la producción de procarcinogénicos. Menciona que otro mecanismo de acción es que pueden ayudar a la producción de enzimas del metabolismo tales como la glutatión-S-transferasa, quinona reductasa y uridina 5-difosfo-glucuronil transferasa, mediante las cuales los carcinógenos se desintoxican y, por lo tanto, se eliminan del cuerpo.

En particular la quercetina, flavonoide presente en un gran número de especies del género *Alchemilla*, tiene comprobado potencial para el tratamiento del cáncer, incluyendo propiedades antiproliferativas y antioxidantes. Está reportado que induce la apoptosis, lo que reduce el crecimiento de tumores en cerebro, hígado, colon y otros tejidos, también inhibe la proliferación de células malignas (Anand *et al.*, 2016).

Actividades biológicas de taninos.

Los taninos al igual que los flavonoides, tienen comprobada acción antiinflamatoria, antioxidante, anticonvulsiva y antitumorales, debida a la eliminación o bloqueo de especies reactivas de oxígeno. El ácido elágico en particular, polifenol presente en plantas del género *Alchemilla*, presenta muy buena actividad antioxidante debido a la estabilidad de sus radicales libres al oxidar a los radicales libres (Evyugin, 2020). Muchos estudios revelan que el kaempferol y la quercetina, al igual que otros flavonoides, pueden inhibir la enzima CYP_{3A4}, la cual es la enzima más abundante en el hígado y tiene un efecto benéfico para metabolizar una cantidad significativa de carcinógenos y medicamentos (Umesh *et al.*, 2018).

En particular el ácido elágico presente en plantas del género *Alchemilla* inhibe el crecimiento de células cancerígenas y también causa apoptosis o muerte celular normal en esas células cancerosas. Las propiedades antiproliferativas del ácido elágico se deben a su capacidad para inhibir directamente la unión al ADN de ciertos carcinógenos, incluidos los hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas. También se sabe que regula negativamente el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y activa la expresión genes supresores de tumores, y estudios indican que puede inhibir ciertas enzimas del citocromo P450 involucradas en la generación de mutágenesis (Khanam *et al.*, 2015).

Agradecimientos

Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) el apoyo brindado a través del Proyecto de Investigación A1-S-52157, “Búsqueda de compuestos bioactivos antiinflamatorios y anticancerígenos en plantas nativas del estado de Hidalgo”.

Conclusiones

La revisión de los estudios químicos y farmacológicos realizados a plantas del género *Alchemilla* y *Lachemilla* muestran una relación entre ambos géneros, que hace interesante el enfocarse a estudiar el tipo de metabolitos presentes en el género *Lachemilla*.

Los compuestos fenólicos identificados en el género *Alchemilla*, principalmente flavonoides como la quercetina, kaempferol y catequinas y sus derivados, así como taninos, entre ellos el ácido elágico y ácido gálico, y otros compuestos fenólicos tales como ácido clorogénico y salicílico, con comprobada actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana entre otras, nos lleva a pensar que si están presentes también en plantas que crecen en Latinoamérica como lo son las *Lachemillas*, se podrá contar con una buena fuente de estos compuestos y gran potencial terapéutico para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades, no solo para ser utilizadas con las propiedades ya reportadas en el género *Alchemilla*, sino también para el tratamiento del cáncer, el cual está comprobado, también puede prevenirse y tratarse mediante el uso de compuestos fenólicos.

Referencias

- Abd-Hamid, K., Azman, N., Sharaani, S., Zain, N., Ahmad, N., Sulaiman, A., Chik. S., Ishak, W., Pablo, M. (2017). *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts as potential preservatives beef patties. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 21(4), 986-995. doi: 10.17576/mjas-2017-2104-26
- Afshar, F., Maggi, F., Ferrari, S., Peron, G., & Dall'Acqua, S. (2015). Secondary Metabolites of *Alchemilla persica* Growing in Iran (East Azarbaijan). *Natural Product Communications*, 10(10), 1705-1708.
- Ahmed, R., Zhang, S. (2019). *Alchemilla Vulgaris* Extract as Green Inhibitor of Copper Corrosion in Hydrochloric Acid. *Int. J. Electrochem. Sci*, 14, 10657-10669. doi: 10.20964/2019.11.43
- Akhlaghi M., Foshati S. (2017). Bioavailability and Metabolism of Flavonoids: A Review. *Int J Nutr Sci*, 2(4), 180-184.
- Anand D., Arulmoli R., Parasuraman S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Phcog Rev*, 10, 84-9.

- Ansaloni R., Wilches I., León F., Orellana A., Peñaherrera E., Tobar V., de Witte P. (2010). Estudio Preliminar sobre Plantas Medicinales Utilizadas en Algunas Comunidades de las Provincias de Azuay, Cañar y Loja, para Afecciones del Aparato Gastrointestinal. *Revista Tecnológica ESPOL – RTE*, 23(1), 89-97.
- Argoti, J., Salido, S., Linares-Palomino, P., Ramírez, B., Insuastya, B., Altarejos, J. (2011). Antioxidant activity and free radical scavenging capacity of a selection of wild-growing Colombian plants. *J Sci Food Agric*, 91, 2399–2406. doi: 10.1002/jsfa.4476
- Arnold, E., Benz, T., Zapp, C., Wink, M. (2015). Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α (cPLA2 α) by medicinal plants in relation to their phenolic content. *Molecules*, 20, 15033-15048. doi:10.3390/molecules200815033
- Augspole, I., Duma, M., Ozola, B. (2018). Bioactive compounds in herbal infusions. *Agronomy Research*, 16(S2), 1322-1330. doi: 10.15159/AR.18.013
- Ayca, D., Flores, E., Gonzáles, E., Arias, J. (2014). Evaluación de la toxicidad aguda y la actividad diurética de la especie *Lachemilla pinnata* en animales de experimentación. *Revista de Ciencias Farmacológicas y Bioquímicas*, 1(2), 55-64.
- Barbour, E., Sharif, M., Sagherian, V., Habre, A., Talhouk, R., & Talhouk, S. (2004). Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 1-7. doi: 10.1016/j.jep.2004.02.027
- Boroja, T., Mihailović, V., Katanić, J., Pan, S.-P., Nikles, S., Imbimbo, P., Monti D., Stanković N., Stanković M., Bauer, R. (2018). The biological activities of roots and aerial parts of *Alchemilla vulgaris* L. *South African Journal of Botany*, 116, 175–184. doi: 10.1016/j.sajb.2018.03.007
- Canli, K., Yetgin, A., Şimşek, Ö., & Altuner, E. M. (2017). Antimicrobial screening of *Alchemilla vulgaris* herbs and flowers. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 6(2), 13-16.
- Comdrat, D., Szabo, M., Crisan, F., Lupea, A. (2009). Antioxidant Activity of Some Phanerogam Plant Extracts. *Food Sci. Technol. Res*, 15(1), 95-98.
- CONABIO (s.f.). *Alchemilla procumbens* Rose, tarjeta informativa, <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/rosaceae/alchemilla-procumbens/fichas/ficha.htm>
- Condrat, D., Mosoarca, C., Zamfir, A., Crisan, F., Szabo, M., Lupea, A. (2012). Qualitative and quantitative analysis of *Alchemilla vulgaris*, *Allium ursinum*, *Acorus calamus* and *Solidago virga-aurea* by chip-electrospray ionization mass spectrometry and high-performance liquid chromatography. *Central European Journal of Chemistry*, 8(3), 530-535. doi: 10.2478/s11532-010-0012-4
- Cragg G. y Newman D. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830(6), 3670-3695. doi:10.1002/ajb2.1253
- Choi, J., Park, Y.-G., Yun, M.-S., Seo, J.-W. (2018). Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 326-332. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.141
- Denev, P., Kratchanova, M., Ciz, M., Lojek, A., Vasicek, O., Blazheva, D., Nedelcheva, P., Vojtek, L., Hysr, P. (2014). Antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities of herb extracts. *Acta Bioquímica Polonia*, 61(2), 359–367.
- Dimins, F., Mikelson, V., Kaneps, M. (2013). Antioxidant characteristics of Latvian herbal tea types. *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B*, 67(4/5), 433-436. doi: 10.2478/prolas-2013-0067
- Ducksteina, S., Lotter, E., Meyer, U., Lindequist, U., & Stintzing, F. (2012). Phenolic Constituents from *Alchemilla vulgaris* L. and *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. at Different Dates of Harvest. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 529-540.

- El-Hadidy, E., Refat, O., Halaby, M., Elmetwaly, E., Omar, A. (2019). Effect of Lion's Foot (*Alchemilla vulgaris*) on Liver and Renal Functions in Rats Induced by CCl₄. *Food and Nutrition Sciences*, 9, 46-62. doi: 10.4236/fns.2018.91004
- Ergene B., Bahadır Ö., Bakar, F., Saltan G., Nebdođlu S. (2010). Antioxidant activity and phytochemical analysis of *Alchemilla persica* Rothm. *J. Fac. Pharm, Ankara*, 39 (2) 145-154.
- Evtugin D., Magina S., Evtugin D. (2020). Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. *Molecules*, 25, 2745; doi:10.3390/molecules25122745
- Falchero, L., Coppa, M., Esposti, S., & Tava, L. (2008). Essential Oil Composition of *Alchemilla alpina* L. em. Buser from Western Alpine Pastures. *Journal of Essential Oil Research*, 20, 542-545.
- Falchero, L., Coppa, M., Fossi, A., Lombardi, G., Ramella, D., Tava, A. (2009). Essential oil composition of lady's mantle (*Alchemilla xanthochlora* Rothm.) growing wild in Alpine pastures. *Natural Product Research*, 15(15), 1367-1372.
- Filippova, E. I. (2017). Antiviral Activity of Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) Extracts against Orthopoxviruses. *Virology*, 163(3), 359-362. doi:10.1007/s10517-017-3807-x
- Fraisse, D., Heitz, A., Carnat, A., Carnat, A.-P., Lamaison, J.-L. (2000). Quercetin 3-arabinopyranoside, a major flavonoid compound from *Alchemilla xanthochlora*. *Fitoterapia*, 71, 463-464.
- Gerhard-Franz, R., Paper, D. H., & Maxhutte-Haidhof. (2002). *Estados Unidos de Norteamérica Patente n° US 6,395,309 B1*.
- González, T., Romoleroux, K., Malagón, O. (2014). Análisis Cromatográfico y RMN de *Lachemilla orbiculata* en Dos Localidades de los Andes Ecuatorianos. *Acta Hort*. 1030.
- Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem Rev*, 18, 241–272. doi: 10.1007/s11101-018-9591-z
- Herbrechter, R., Beltran, L., Ziemba, P., Titt, S., Lashuk, K., Gottemeyer, A., Levermann, J., Hoffmann, K., Beltran, M., Hatt, H., Stortkuhl, K., Werner, M., Gisselmann, G. (2020). Effect of 158 herbal remedies on human TRPV1 and the two-pore domain potassium channels KCNK2, 3 and 9. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10, 446-453. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.04.005
- Hwang, E., Ngo, H., Seo, S., Park, B., Zhang, M., Yi, T.-H. (2018). Protective effect of dietary *Alchemilla mollis* on UVB-irradiated premature skin aging through regulation of transcription factor NFATc1 and Nrf2/ARE pathways. *Phytomedicine*, 29, 125-136. doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.025
- Ilić-Stojanović, S., Nikolić, V., Kundaković, T., Savić, I., Savić-Gajić, I., Jocić, E., Nikolić, L. (2017). Thermosensitive Hydrogels for modified release of ellagic acid obtained from *Alchemilla vulgaris* L. Extract. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. doi: 10.1080/00914037.2017.1354202
- Jamous, R., Abu-Zaitoun, S., Akkawi, R., Ali-Shtayeh, M. (2018). Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Palestinian Medicinal Plants. *Hindawi*, 1-21. doi: 10.1155/2018/8426752
- Juric, T., Stankovic, J., Rosic, G., Selakovic, D., Joksimovic, J., Misic, D., Stankovic, V., Mihailovic, V. (2020). Protective effects of *Alchemilla vulgaris* L. extracts against cisplatin induced toxicological alterations in rats. *South African Journal of Botany*, 128, 141-151. doi: 10.1016/j.sajb.2019.09.010
- Karatoprak, G. Ş., İlğün, S., Koşar, A. (2017). Phenolic Composition, Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. *Chem Biodivers*, 14(9). doi:10.1002/cbdv.201700150

- Kaya, B., Menemen, Y., Saltan, F. Z. (2012). Flavonoid compounds identified in *Alchemilla* L. species collected in the north-eastern black sea region of Turkey. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 9(3), 418-425. doi:10.4314/ajtcam.v9i3.18
- Kaya B., Menemen Y., Saltan F. (2012). Flavonoids in the endemic species of *Alchemilla* L. (section *Alchemilla* L. subsection *Calycanthum* Rothm. Ser. *Elatae* Rothm.) from North-east Black Sea Region in Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 44, 595-597.
- Khanam S., Pandey E., Srivastava A. (2015). In Cancer Preventive Role of Ellagic Acid. *Cre.J. Pha. Res.*, 1(4) 151-155.
- Kim H., Son K., Chang H., Kang S. (2004). Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. *J Pharmacol Sci*, 96, 229-245.
- Krivokuća, M., Niketić, M., Milenković, M., Golić, N., Masia, C., Scaltrito, M. M., Sisto, F., Kundaković, T. (2015). Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Four *Alchemilla* Species (Rosaceae). *Natural Product Communications*, 10(8), 1369-1371.
- Küpeli E., Demirel M., Bahadır O., Süntar I., Ergene B., İlhan M., Ozbilgin S., Gulcin Saltan S., Keles H., Tekin M. (2015) Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*, 292, 619-628. doi: 10.1007/s00404-015-3665-6
- Lemma, B., Grehl, C., Zech, M., Mekonnen, B., Zech, W., Nemomissa, S., Bekele, T., Glaser, B. (2019). Phenolic Compounds as Unambiguous Chemical Markers for the Identification of Keystone Plant Species in the Bale Mountains, Ethiopia. *Plants*, 8(228). doi:10.3390/plants8070228
- Lotha R., Sivasubramanian A. (2018). Flavonoids nutraceuticals in prevention and treatment of cancer: a review. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(1), 42-47.
- Makau, J. N., Watanabe, K., Kobayashi, N. (2013). Anti-influenza activity of *Alchemilla mollis* extract: Possible viricidal activity against influenza virus particles. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 7(5), 189-195. doi:10.5582/ddt.2013.v7.5.189
- Mandrone, M., Coqueiro, A., Poli, F., Antognoni, F., Choi, Y. H. (2018). Identification of a Collagenase-Inhibiting Flavonoid from *Alchemilla vulgaris* Using NMR-Based Metabolomics. *Planta Med*, 84, 941-946. doi:10.1055/a-0630-2079
- Matthaus, B., Özcan, M. M. (2014). Fatty acid, tocopherol and squalene contents of Rosaceae seed oils. *Botanical Studies*, 55(48). doi:10.1186/s40529-014-0048-4
- Mazzio, E., Deiab, S., Park, K., & Soliman, K. F. (2012). High throughput Screening to Identify Natural Human Monoamine Oxidase B Inhibitors. *Phytother. Res.* doi:10.1002/ptr.4795
- Morales-Briones, D. (2016). *Lachemilla mexiquense* (Rosaceae), a new species from Mexico. *PhytoKeys* 62, 25–32. doi: 10.3897/phytokeys.62.7953.
- Morales-Briones, D., Liston A., Tank. D. (2018). Phylogenomic analyses reveal a deep history of hybridization and polyploidy in the Neotropical genus *Lachemilla* (Rosaceae). *New Phytologist*, 218, 1668–1684. doi: 10.1111/nph.15099
- Morales-Briones, D., Tank D. (2019). Extensive allopolyploidy in the neotropical genus *Lachemilla* (Rosaceae) revealed by PCR-based target enrichment of the nuclear ribosomal DNA cistron and plastid phylogenomics. *American Journal of Botany* 10.1016/j.jtice.2015.01.026
- Nedyalkov, P., Kaneva, M., Mihaylova, D., Kostov, G., Kemilev, S. (2015). Influence of the ethanol concentration on the antioxidant capacity and polyphenol content of *Alchemilla mollis* extracts. *Chimie organique*, 68(12), 1491-1502.

- Neagu, E., Paun, G., Albu, C., & Radu, G.-L. (2015). Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 52, 1-6. doi:
- Nikolova M., Dincheva I., Vitkova A., Badjakov I. (2012). Phenolic acids and free radical scavenging activity of *Alchemilla jumrukczalica* Pawl. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3): 802-804.
- Nijveldt R., Nood E., van Hoorn D., Boelens P., van Norren K., van Leeuwen P. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.*, 74, 418–25.
- Oktyabrsky, O., Vysochina, G., Muzyka, N., Samoilova, Z., Kukushkina, T., Smirnova, G. (2009). Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *Journal of Applied Microbiology*, 106, 1175-1183. doi:10.1111/j.1365-2672.2008.04083.x
- Olafsdottir, E., Omarsdottir, S., Jaroszewski, J. W. (2001). Constituents of three Icelandic *Alchemilla* species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 959-962.
- Ondrejovič, M., & Ondrigová, Z. (2009). Isolation of antioxidants from *Alchemilla xanthochlora*. *Nova Biotechnologica*, 9(3), 313-318.
- Öz B., İlhan M., Özbilgin S., Akkol E., Acikara O., Saltan G., Keleş H. and Süntar I. (2016). Effects of *Alchemilla mollis* and *Alchemilla persica* on the wound healing process. *Bangladesh J Pharmacol*, 11, 577-84.
- Ozbek, H., Acikara, O., Keskin, I., Kirmizi, N., Ozbilgin, S., Oz, B., Kurtul, E., Ozrenk, B., Tekin, M., Saltan, G. (2017). Evaluation of hepaprotective and antidiabetic activity of *Alchemilla mollis*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 86, 172-176. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.005
- Özbilgin, S., Özbek, H., Kirmizi, N., Öz, B., Kurtul, E., Özrenk, B. C., Saltan-Işcan, G., Acikara, Ö. (2019). Evaluation of the antidiabetic activity of *Alchemilla persica* Rothm. in mice with diabetes induced by alloxan. *Turk J Pharm Sci*, 16(3), 261-264. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.65487
- Panche A., Diwan A., Chandra S. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5(47), 1-15. doi:10.1017/jns.2016.41
- Perry, L. (1929). A tentative revision of *Alchemilla* § *Lachemilla*. Contributions from the Gray Herbarium of Harvard University, (84), 1-57. Retrieved November 2, 2020, from <http://www.jstor.org/stable/41764062>
- Plotnikov, M., Aliev, O., Andreeva, V., Vasil'ev, A., Kalinkina, G. (2006). Effect of *Alchemilla vulgaris* Extract on the Structure and Function of Erythrocyte Membranes during Experimental Arterial Hypertension. *Pharmacology and Toxicology*, 141(6), 708-711.
- Renda G., Özel A., Barut B., Korkmaz B., Şoral M., Ü Kandemir Ü., Liptaj T. (2018). Bioassay Guided Isolation of Active Compounds from *Alchemilla barbatiflora* Juz. *Rec. Nat. Prod.* 12(1), 76-85.
- Romoleroux K. (2004). The genus *Lachemilla* (Rosaceae) in the northern Andes of South America. *Lyonia*, 7(1), 21-32.
- Nagula R., Wairkar S. (2019). Recent advances in topical delivery of flavonoids: A review. *Journal of Controlled Release* 296, 190–20. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.01.029
- Rzedowski J., Rzedowski G. (2005). Rosaceae. Flora del bajío y de regiones adyacentes, Fascículo 135.
- Sabina Khanam., et al.: In Cancer Preventive Role of Ellagic Acid.. *Cre. J. Pha. Res.* 2015. 1(4) 151-155

- Said, O., Fulder, B., Khalil, K., Kassis, E. (2011). Weight Loss in Animals and Humans Treated with “Weighlevel”, a Combination of Four Medicinal Plants Used in Traditional Arabic and Islamic Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-6. doi:10.1093/ecam/nen067
- Salaritabar A., Darvishi B., Hadjiakhoondi F., Manayi A., Sureda A., Fazel S., Fitzpatrick L., Mohammad S., Bishayee A. (2017). Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 23(28), 5097-5114
- Sharma, K., Kumar, V., Kaur, J., Tanwar, B., Goyal, A., Sharma, R., Gat Y., Kumar, A. (2019). Health effects, sources, utilization and safety of tannins: a critical review. *Toxin Reviews*, 1–13. doi:10.1080/15569543.2019.1662813
- Schink, A., Neumann, J., Leifke, A., Ziegler, K., Fröhlich-Nowoisky, J., Cremer, C., Thines, E., Weber, B., Pöschl, U., Lucas, K. (2018). Screening of herbal extracts for TLR2- and TLR4-dependent anti-inflammatory effects. *PLoS ONE*, 13(10). doi: 10.1371/journal.pone.0203907
- Shrivastava, R., John, G. W. (2006). Treatment of Aphthous Stomatitis with Topical *Alchemilla vulgaris* in Glycerine. *Clin Drug Invest*, 26(10), 567-573.
- Shrivastava, R., Cucuat, N., John, G. W. (2007). Effects of *Alchemilla vulgaris* and Glycerine on Epithelial and Myofibroblast Cell Growth and Cutaneous Lesion Healing in Rats. *Phytotherapy Research*, 21, 369–373. doi:10.1002/ptr.2060
- Stanilova, M., Gorgorov, R., Trendafilova, A., Nikolova, M., & Vitkova, A. (2012). Influence of Nutrient Medium Composition on in vitro Growth, Polyphenolic Content and Antioxidant Activity of *Alchemilla mollis*. *Natural Product Communications*, 7(6), 761-766.
- Sytar, O., Hemmerich, I., Zivcak, M., Rauh, C., Brestic, M. (2016). Comparative analysis of bioactive phenolic compounds composition from 26 medicinal plants. *Saudi Journal of Biological Sciences*. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.01.036
- Takır, S., Sezgi, B., Süzgeç-Selçuk, S., Eroğlu-Özkan, E., Beukelman, K., Mat, A., Uydeş-Doğan, B. (2014). Endothelium-dependent vasorelaxant effect of *Alchemilla vulgaris* methanol extract: a comparison with the aqueous extract in rat aorta. *Natural Product Research*, 28(23), 2182-2185. doi:10.1080/14786419.2014.926352
- Takir, S., Altun, I., Sezgi, B., Suzgec-Selcuk, S., Mat, A., Uydes-Dogan, B. (2015). Vasorelaxant and blood pressure lowering effects of *Alchemilla vulgaris*: A comparative study of methanol and aqueous extracts. *Pharmacog Mag*, 11(41), 163-169. doi:10.4103/0973-1296.149733
- Tasić-Kostovñ, M., Arsić, I., Pavlović, D., Stojanović, S., Najman, S., Naumović, S., Tadić, V. (2019). Towards a modern approach to traditional use: in vitro and in vivo evaluation of *Alchemilla vulgaris* L. gel wound healing potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 238. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.016
- The Catalogue of Life Partnership (2019). *Lachemilla hispidula* (L.M.Perry) Rothm. Catalogue of Life. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2020-10-30.
- Trendafilova, A., Todorova, M., Nikolova, M., Gavrilova, A., Vitkova, A. (2011). Flavonoid Constituents and Free Radical Scavenging Activity of *Alchemilla mollis*. *Natural Product Communications*, 6(12), 1851 -1854.
- Trendafilova, A., Todorova, M., Gavrilova, A., Vitkova, A. (2012). Flavonoid glycosides from Bulgarian endemic *Alchemilla ahtarowii* Pawl. *Biochemical Systematics and Ecology*, 43, 156-158. doi: 10.1016/j.bse.2012.03.013
- Tufan, A., Baki, S., Güclü, K., Özyürek, M., Apak, R. (2014). A Novel Differential Pulse Voltammetric (DPV) Method for Measuring the Antioxidant Capacity of Polyphenols-Reducing Cupric Neocuproine Complex. *J. Agric. Food Chem*, 62, 7111-7117. doi:10.1021/jf5017797

- Turkera, H., Yildirim, A. (2015). Screening for antibacterial activity of some Turkish plants against fish pathogens: a possible alternative in the treatment of bacterial infections. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29(2), 281-288. doi:10.1080/13102818.2015.1006445
- Türk, M., Kaya, B., Menemen, Y., & Oğuztüzün, S. (2011). Apoptotic and necrotic effects of plant extracts belonging to the genus *Alchemilla* L. species on HeLa cells in vitro. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(18), 4566-4571.
- Umesh C., Jamsheer A., Prasad M. (2018). The role of flavonoids in drug discovery-review on potential applications. *RJLBPCS*, 4(1), 70. doi: 10.26479/2018.0401.06
- UNAM (s.f.). *Alchemilla aphanoides subsp. alpestris* Perry Rose, tarjeta informativa, <https://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:372919>
- Usta, C., Yildirim, A. B., & Turker, A. U. (2014). Antibacterial and antitumour activities of some plants grown in Turkey. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28(2), 306-315. doi:10.1080/13102818.2014.909708
- Valcheva-Kuzmanovaa, S., Denevb, P., Eftimova, M., Georgievaa, A., Kuzmanovac, V., Kuzmanovc, A., Kuzmanovd, K., Tzanevae, M. (2019). Protective effects of *Aronia melanocarpa* juices either alone or combined with extracts from *Rosa canina* or *Alchemilla vulgaris* in a rat model of indomethacin-induced gastric ulcers. *Food and Chemical Toxicology*, 132. doi: 10.1016/j.fct.2019.110739
- Vlaisavljevic, S., Jelaca, S., Zengin, G., Mimica-Dukic, N., Berezni, S., Miljic, M., Stevanovi, Z. (2019). *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) from central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition properties. *The Royal Society of Chemistry*, 9, 37474–37483. doi:10.1039/c9ra08231j
- Vitkova, A., Gavrilova, A., Delcheva, M., Trendafiova, A., Todorova, M. (2013). Cultivation of high antioxidant activity *Alchemilla spp.* (Rosaceae) for sustainable use. *Journal of Applied Horticulture*, 15(3), 166-172.
- Vitullo, M., Ripabelli, G., Fanelli, I., Tamburro, M., Delfine, S., Sammarco, M. (2011). Microbiological and toxicological quality of dried herbs. *Letters in Applied Microbiology*, 52, 573–580. doi:10.1111/j.1472-765X.2011.03040
- Zhu, Y., Zhang, N., Li, P. (2015). Pharmacognostical identification of *Alchemilla japonica* Nakai et Hara. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 3(3), 59-68.

Generación de hidrógeno mediante ruptura fotocatalítica del agua: estrategias para mejorar su producción y uso del Bi₂O₃ nanoestructurado

Hydrogen generation by photocatalytic water splitting: strategies to improve its production and use of nanostructured Bi₂O₃

YAÑEZ-CRUZ, María Guadalupe†, VILLANUEVA-IBÁÑEZ, Maricela*, MENDEZ-ARRIAGA, Fabiola y FLORES-GONZÁLEZ, Marco Antonio

ID 1^{er} Autor: *María Guadalupe, Yañez-Cruz* / **ORC ID:** 0000-0002-0124-0300, **Researcher ID Thomson:** V-4798-2018, **CVU CONACYT ID:** 638837

ID 1^{er} Coautor: *Maricela, Villanueva-Ibáñez* / **ORC ID:** 0000-0003-3209-8340, **Researcher ID Thomson:** V-4121-2018, **CVU CONACYT ID:** 38497

ID 2^{do} Coautor: *Fabiola, Mendez-Arriaga* / **ORC ID:** 0000-0001-9647-6502, **CVU CONACYT ID:**38497

ID 3^{er} Coautor: *Marco Antonio, Flores-González* / **ORC ID:** 0000-0002-5116-5003, **Researcher ID Thomson:** V-4622-2018, **CVU CONACYT ID:** 201498

DOI: 10.35429/P.2020.4.56.72

M. Yañez´, M, Villanueva´, F. Mendez´´ y M. Flores´

*Dirección de Investigación, Innovación y Posgrado, Universidad Politécnica de Pachuca.
´Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional Autónoma de México.*

*villanueva@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

Currently, the demand for energy is increasing so there is an interest in obtaining it from resources that do not generate greenhouse gases. The use of hydrogen as an energy vector is a clean and efficient alternative. This document provides a general approach to hydrogen as an alternative energy and methods for its generation, ranging from the use of fossil fuels to the use of water or organic matter. It should be noted that for this energy to be considered clean, the consumption of fossil fuels must be avoided. In this sense, the different clean technology processes are presented in a concise way, such as those carried out with photon energy, where photocatalytic methods and the challenges faced by the use of semiconductor materials in these processes are highlighted, as well as proposals to overcome them. Likewise, the use of nanostructured Bi_2O_3 as a semiconductor for the generation of hydrogen by photocatalytic water splitter is suggested since it allows taking advantage of the spectrum of sunlight and its properties depend on its crystalline structure. Also, the parameters that allow to improve its photocatalytic activity are shown. Finally, we conclude that the strategies presented here can be considered as the basis for the design of a photocatalytic material.

Hydrogen, Clean energy, Photocatalysts, Nanomaterials

Introducción

Actualmente, las actividades antropogénicas derivadas del acelerado aumento poblacional y sus demandas por recursos, han generado cambios en el uso de suelos, energía y aumento de contaminantes, dando lugar a un desequilibrio en el ecosistema y los ciclos biogeoquímicos que en él se desarrollan, dañando el agua, aire, suelo y a los seres vivos. Con la finalidad de satisfacer sus necesidades, el hombre ha hecho uso inapropiado de los recursos naturales hasta el punto en el que se han hecho insuficientes, por lo que requiere opciones para mantener el estilo de vida que lleva.

Al ser los combustibles fósiles la base del modelo energético actual, impactan directamente en la formación de gases de efecto invernadero, particularmente CO_2 que contribuye al calentamiento global. Los cambios drásticos en el clima generan alteraciones en los ecosistemas, ocasionando problemas de salud y pérdidas económicas. Por ello, actualmente se buscan alternativas energéticas limpias, que satisfagan las actividades diarias de la sociedad y que no comprometan el futuro de los recursos.

El hidrógeno (H_2) como vector energético es una solución prometedora, sin embargo, las tecnologías existentes para su producción presentan varias desventajas debido a la emisión de CO_2 , baja eficiencia, dependencia de factores climatológicos y dificultades operacionales en el transporte y almacenamiento de la materia prima. La fotocatálisis heterogénea puede ser una alternativa, ya que no requiere consumo eléctrico debido a que puede emplear materiales fotoactivos a la luz solar, las reacciones se llevan a temperatura ambiente, generalmente se llega a la mineralización completa de los compuestos, y bajo ciertas condiciones, es posible producir simultáneamente H_2 mediante la degradación de efluentes que son considerados contaminantes en otras industrias. Sin embargo, este proceso puede verse limitado debido a que algunos de estos materiales se excitan en un corto rango del espectro electromagnético, además de que pueden ocurrir reacciones desfavorables que los inactiven antes de que generen radicales libres y especies oxidantes en su superficie para formar nuevamente H_2O . Existen varios retos en torno a la generación del hidrógeno mediante este proceso, aquí se abordará lo concerniente a la actividad de los materiales semiconductores fotocatalizadores, ya que deben cumplir con las características estructurales y morfológicas que les permitan aprovechar el espectro de la luz solar en los procesos de fotocatálisis heterogénea, y para esto existen varios métodos que, dependiendo del elegido, tendrá efecto en las propiedades del material.

El óxido de bismuto (Bi_2O_3) es también centro de atención, por ser un material activo bajo irradiación de luz visible debido a que su band gap se encuentra en el intervalo de 2-3.96 eV, es estable térmicamente, su toxicidad es reducida y presenta una alta actividad catalítica con capacidad de mineralizar una amplia variedad de moléculas orgánicas bajo radiación visible, lo que convierte en un material de interés para la generación de hidrógeno. Aunado a esto, existen estrategias para mejorar la actividad fotocatalítica de los materiales semiconductores para que incrementen la absorción de la luz visible y se acelere el proceso de los electrones fotogenerados en los huecos del semiconductor.

El presente capítulo aborda de una manera general el proceso fotocatalítico para la generación de hidrógeno, en las siguientes secciones que lo conforman se plantean aspectos generales del hidrógeno como una alternativa energética, asimismo se presentarán los procesos convencionales y los de tecnologías renovables para su obtención, de estos últimos se enfocará el documento en la fotocatalisis y los materiales semiconductores fotocatalíticos, destacando el Bi_2O_3 y estrategias para mejorar su actividad.

Aspectos generales del hidrógeno como alternativa energética

Uno de los mayores retos es mantener al mismo ritmo de crecimiento que la población, los recursos energéticos globales mediante energías renovables y limpias. Un candidato propuesto para reemplazar los combustibles fósiles tradicionales es el hidrógeno, cuyo mercado mundial ya supera los 40 millones de dólares al año (Nicoletti *et al.*, 2015).

Aunque es el elemento más abundante en el universo, el hidrógeno no se encuentra en estado puro, si no formando compuestos más estables con otros elementos, combinado con el oxígeno forma agua y con el carbono puede formar distintos compuestos como el metano. No es considerado una fuente primaria de energía, más bien es considerado portador o vector de energía que debe ser producido de diferentes maneras ya sea de fuentes renovables o no renovables. (Velazquez Abad y Dodds, 2020). El hidrógeno es versátil, limpio y un portador de energía en varios sectores productivos, que puede ser usado como combustible para producir energía, en transporte o como materia prima en la industria, debido a que es una alternativa libre de carbono, cuando se quema con aire las emisiones que produce no son contaminantes (Acar, Dincer y Naterer, 2016), y aunada a la combustión directa, existe también una tecnología relacionada a las pilas combustibles, donde la energía química se transforma en eléctrica y vapor de agua. En la figura 1 se presentan las principales ventajas por las que se apuesta al hidrógeno como fuente alternativa de energía (Moniz *et al.*, 2012).

Figura 1 Ventajas en el uso de hidrógeno como fuente de energía

Elevada eficiencia energética	Menor dependencia energética	Ausencia de emisiones de CO_2
<ul style="list-style-type: none"> • La energía química del hidrógeno puede ser convertida directamente en electricidad. • Las pilas de combustible presentan mayor ventaja frente a otros métodos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debido a que el hidrógeno es un vector energético, debe ser obtenido a partir de fuentes de energía primaria. • Puede ser obtenido a partir de fuentes renovables muy variadas, destacando la nuclear y el carbón. 	<ul style="list-style-type: none"> • El único producto de combustión es el vapor de agua. • Por su composición libre de carbono, no da lugar a compuestos asociados a fenómenos de lluvia ácida o smog fotoquímico.

El hidrógeno plantea significativas ventajas en las energías sostenibles, aunque sus aplicaciones comerciales todavía se encuentran en desarrollo en el campo de la termoquímica, termoelectroquímica, fotoquímica, fotoelectroquímica y fotocatalisis, siendo escasa la viabilidad comercial observada. Sin embargo, tiene un papel importante en la transición energética, debido a que permite una mayor penetración de las energías renovables en la industria eléctrica, actuando como almacenamiento de energía a gran escala durante largos periodos de tiempo, dando lugar a la descarbonización del transporte, así como del uso de la energía en los hogares y la industria. Además, puede ser empleado como materia prima para la producción de diferentes combustibles y permite una distribución sencilla de la energía, entre sectores y regiones (Hydrogen Council, 2017).

Procesos para la producción de hidrógeno

Hoy en día, el hidrógeno se utiliza principalmente en los sectores químico y de refinación, y se produce a partir de combustibles fósiles. Representa el 6% del uso mundial de gas natural y el 2% del consumo de carbón y es responsable de 830 MtCO₂ de emisiones anuales de CO₂, las cuales son significativas. Además, las últimas estimaciones de la Agencia Internacional de la Energía, publicadas a finales de 2019, prevén un aumento de la demanda energética global de entre un 25 y un 30 % hasta 2040, de aquí la necesidad de tecnologías limpias para la producción de hidrógeno (International Energy Agency, 2020).

El hidrógeno no contamina, sino que sólo produce calor y agua, con lo cual promete ser la energía verde por excelencia. No obstante, necesita una fuente adicional para obtenerlo y, dependiendo de esta, se emitirá o no CO₂ a la atmósfera. Uno de los grandes beneficios del hidrógeno es que puede ser producido a partir de un gran número de fuentes, incluyendo el agua, los combustibles fósiles y la materia orgánica. Si el hidrógeno es obtenido a partir de combustibles fósiles, como lo son el carbón, petróleo o gas natural, se generarán emisiones durante su producción, por ende, se le denominará hidrógeno sucio, ya que implica la formación de gases de efecto invernadero a la atmósfera. Por el contrario, si se obtiene a partir de agua y su aporte energético proviene de energías renovables, no se producirían emisiones de CO₂.

Dependiendo de la materia prima que se utilice para su producción, los métodos se dividen en dos tipos: tecnologías convencionales y tecnologías renovables. En el primero se procesan combustibles fósiles e incluyen el reformado y pirólisis de hidrocarburos. En el segundo se incluyen todos los métodos que producen hidrógeno a partir de materia prima de recursos renovables como biomasa o agua (Nikolaidis y Poullikkas, 2017). Para solventar los problemas de impacto ambiental y económicos, así como hacer uso de las técnicas existentes y futuras, el hidrógeno debe producirse utilizando fuentes de energía y materiales que sean ambientalmente benignas con métodos de producción baratos y eficientes, y un impacto en la salud mínimo o nulo. Estas fuentes deben ser renovables o no deben tener un carácter limitado, como el de los combustibles fósiles, para garantizar la seguridad energética de las futuras generaciones (Acar et al., 2016), si se cumple con estos requerimientos, se denomina al hidrógeno “verde”.

Las energías limpias que generan hidrógeno y que derivan de fuentes de energía verde, se dividen en térmica, eléctrica, fotónica y bioquímica, distinguiendo a los métodos fotónicos, donde solo se considera a la radiación solar. Como se aprecia en la tabla 1, entre algunos ejemplos de este tipo de métodos se encuentran: Biofotólisis, fotofermentación, fotoelectrólisis y fotocatalisis (Dincer, 2012; Dincer y Acar, 2015), este último es considerado una alternativa verde ya que usa una fuente renovable como es el agua.

Tabla 1 Panorama general de los métodos de producción de hidrógeno por el tipo de fuente primaria de energía y materia prima

Método	Fuente de energía		Breve descripción
	Energía	Materia prima	
Electrólisis	Eléctrica	Agua	Proceso de separación del H ₂ O a partir de corriente eléctrica. Ocurre captura de e ⁻ por los cationes en el cátodo (reducción) y liberación de e ⁻ por los aniones en el ánodo (oxidación).
Descomposición por arco de plasma		Combustible fósil	El gas natural, principalmente metano, se hace fluir a través del arco de plasma ionizado. Por excitación de e ⁻ se disocia en H ₂ y negro carbono.

Termólisis		Térmico	Agua	En este proceso un compuesto se divide en dos o más componentes; en el caso del agua a partir de los 2500 K. Es reversible, por lo tanto para detener la reacción, se recurre a un enfriamiento rápido.
Procesos termoquímicos	División de H ₂ O		Agua	Se basa en reacción de disociación en un solo paso, de la molécula de H ₂ O con energía solar. Los inconvenientes son el uso de temperaturas superiores a 2500 °C y la recombinación del H ₂ y O ₂ .
	Conversión de biomasa		Biomasa	Conversión termoquímica de la materia orgánica en gases, hidrocarburos condensables y residuo carbonoso denominado char. Se realiza a temperaturas entre 350-650 °C en ausencia de oxígeno.
	Gasificación			Oxidación parcial donde la biomasa se calienta a temperaturas por encima de 750 °C con vapor de H ₂ O. Esto genera un gas constituido por H ₂ , CO y CH ₄ . El CH ₄ se transforma en H ₂ y CO ₂ a partir del reformado por vapor.
	Reformado			La biomasa se procesa para hacer combustibles líquidos renovables, como bioetanol o bioaceite, convenientes para el transporte, y pueden reaccionar a alta temperatura con vapor de H ₂ O para producir H ₂ cerca de su punto de uso.
Electrólisis fotovoltaica		Fotónico	Agua	Generación directa de energía eléctrica a partir de la radiación solar. La energía de los fotones se cede a la superficie de un material semiconductor, como lo son las placas fotovoltaicas, a partir de minerales semiconductores como el silicio. La cantidad de energía eléctrica que genera un módulo de celdas fotovoltaicas depende del área expuesta a los rayos solares y la correcta orientación de los módulos.
Fotocatálisis				Mediante una reacción fotoquímica se convierte la energía solar en energía química en la superficie de un catalizador o sustrato de un material semiconductor que acelera la velocidad de reacción. Durante el proceso tienen lugar reacciones tanto de oxidación como de reducción.
Método fotoelectroquímico				Consiste en emplear la energía eléctrica proveniente de un módulo fotovoltaico, para alimentar un electrolizador, con el objetivo de fomentar una reacción no espontánea y de esta forma obtener hidrógeno por electrólisis del H ₂ O.
Fermentación oscura		Bioquímico	Biomasa	Obtención de H ₂ a partir de compuestos orgánicos en ausencia de luz, mediante la acción de un consorcio de bacterias, en condiciones anóxicas.
Electrólisis de alta temperatura		Eléctrico/Térmico	Agua	Electrólisis donde el vapor se disocia en H ₂ y O ₂ a temperaturas entre 700 y 1000 °C. Se considera más eficiente que el convencional a temperatura ambiente, ya que la eficiencia incrementa con el aumento de temperatura.
Ciclos termoquímicos				Permiten obtener H ₂ y O ₂ mediante una serie de reacciones endotérmicas y exotérmicas, que producen la descomposición del H ₂ O. Los reactores empleados para estos procesos, son los llamados Generación IV, que trabajan a temperaturas superiores a 800 °C.

Gasificación de carbón				Proceso que transforma el carbón desde su estado sólido, en un combustible gaseoso (compuesto fundamentalmente por CO e H ₂), también conocido como gas de síntesis.
Reformado de combustibles fósiles				Reacción entre un hidrocarburo, generalmente CH ₄ , y vapor de H ₂ O. A partir de una serie de reacciones químicas dan como resultado H ₂ y CO ₂ . Requiere gran cantidad de energía, por lo que es empleado para la producción a gran escala.
Biofotólisis		Fotónico/Bioquímico	Biomasa+Agua	Consiste en la exposición de microalgas o cianobacterias a la luz del sol para transformar el H ₂ O en H ₂ y O ₂ . Tiene bajo ritmo de producción, por esa razón, aún está en estudio
Fotofermentación				Se basa en la capacidad de bacterias fotoheterotróficas para convertir los ácidos orgánicos (acético, láctico y butírico) a H ₂ y CO ₂ , bajo condiciones anaerobias y luz.
Fotosíntesis artificial				Tecnología que busca imitar la fotosíntesis natural de las plantas con el fin de producir H ₂ , utilizando la luz del sol.
Fotoelectrólisis		Eléctrica/Fotónica	Agua	El sistema fotovoltaico se combina con un catalizador, que actúa como electrolizador y descompone el H ₂ O en H ₂ y O ₂ directamente desde la superficie de la célula. La ventaja es que eliminan el coste del electrolizador e incrementan la eficiencia del sistema.

Fuente: Dincer, 2012; Dincer y Acar, 2015; Nikolaidis y Poullikkas, 2017

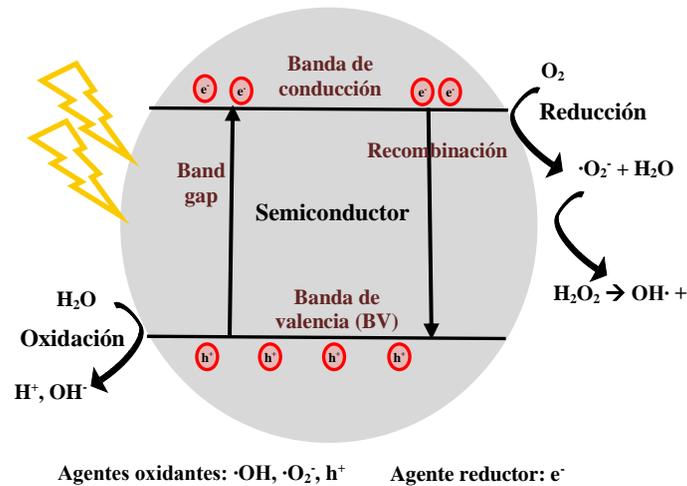
Aunque existen varias alternativas para la generación de hidrógeno, mayoritariamente su producción se realiza mediante el reformado del gas natural con vapor, lo cual inevitablemente emite CO₂. Una opción que está siendo muy estudiada es el uso del agua como materia prima en el proceso denominado “water splitting” o descomposición del agua mediante un método fotocatalítico para obtener hidrógeno y oxígeno utilizando semiconductores fotocatalizadores.

Producción de hidrógeno por disociación fotocatalítica heterogénea del agua

El agua es considerada una de las fuentes de energía más abundantes e inagotables que puede utilizarse para la producción de H₂ a través de procesos que logren su separación, algunos de estos son electrólisis, termólisis, fotoelectrólisis, y en esta sección se abordará de manera particular a la fotocatalisis heterogénea.

El proceso de fotocatalisis heterogénea se basa en reacciones de óxido reducción que ocurren en la superficie del fotocatalizador. Como se muestra en la figura 2, el primer paso en este proceso conlleva la absorción de energía luminosa por parte del semiconductor, dicha energía debe ser igual o mayor al ancho de banda prohibida, de tal modo que la energía debe ser suficiente para excitar a los electrones de la banda de valencia y promoverlos a la banda de conducción, es aquí donde se genera el par electrón-hueco (e⁻-h⁺), lo cual hace referencia a la deficiencia de electrones en la banda de menor energía, es decir la banda de valencia, y la presencia simultánea de un electrón excitado en la banda de mayor energía (banda de conducción). Si se mantiene la separación de cargas, estas pueden migrar a la superficie del catalizador, donde se inicia una cascada de reacciones de oxidación y reducción, en las que participan las especies adsorbidas en el catalizador. Por un lado, los huecos foto-formados en la superficie del catalizador presentan carga positiva y pueden oxidar a las moléculas del agua o cualquier otro componente adsorbido en el semiconductor, formándose así los radicales hidroxilos (OH•) que actúan como agentes oxidantes. Por otro lado, los electrones que fueron promovidos a la banda de conducción reaccionan con las moléculas de oxígeno adsorbidas, para producir el radical superóxido (•O₂⁻), estos radicales son convertidos rápidamente en peróxido de hidrógeno y posteriormente en radicales hidroxilo activados (Durán y Zanella, 2015).

Figura 2 Proceso fotocatalítico realizado por un semiconductor



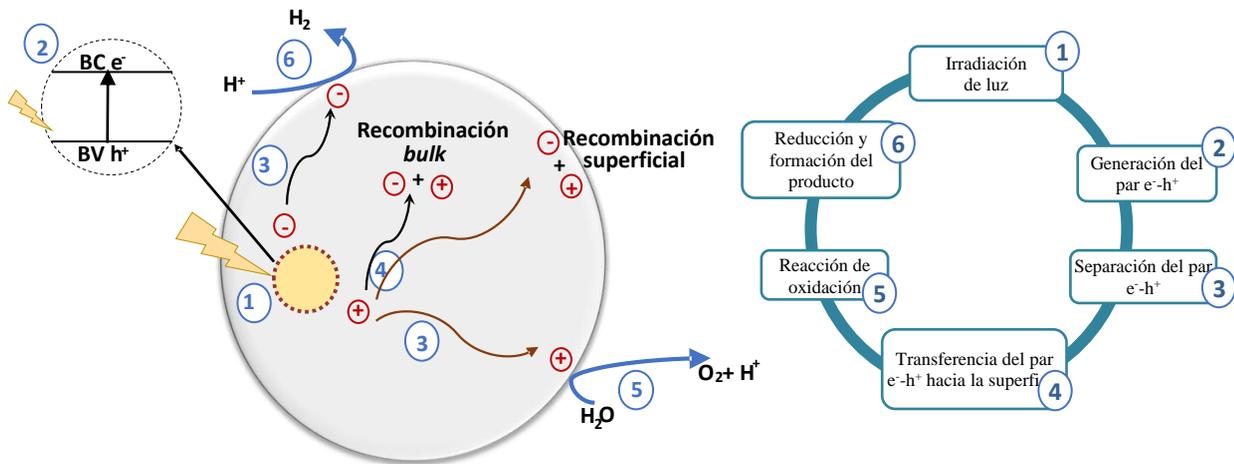
Fuente: Adaptado de Durán y Zanella, 2015

La fotocatalisis heterogénea presenta ventajas con respecto a los demás métodos:

- Capacidad de mineralización de contaminantes orgánicos y oxidación de compuestos inorgánicos hasta dióxido de carbono e iones (cloruros, sulfatos y nitratos).
- Degradación de contaminantes en cortos periodos de tiempo, mínima generación de residuos (lodos) y baja generación de subproductos de reacción, debido a la reactividad con la mayoría de los compuestos orgánicos.
- Actividad bactericida y bajos índices de recrecimiento bacteriano.
- La cantidad de reactivo empleado para llevar a cabo el proceso de fotocatalisis es mínima y en la mayoría de los casos es posible recuperar y reutilizar el catalizador.
- Es posible hacer modificaciones al catalizador con la finalidad de aprovechar el espectro de luz solar.

Desde hace más de diez años Zhu y Zäch (2009) mencionaban las principales razones por las que la producción fotocatalítica de hidrógeno a partir de agua sería prometedora: 1) la tecnología se basa en energía fotónica (o solar), la cual es limpia, fuente inagotable de energía, y con agua, que es un recurso renovable; 2) es ambientalmente segura sin sub-productos indeseados y contaminantes; y 3) la conversión fotoquímica de la energía solar a una forma de energía almacenable. En efecto, esta tecnología continúa siendo de gran interés en la actualidad, en la figura 3 se muestra otra representación esquemática de fotocatalisis para la descomposición del agua en la generación de hidrógeno, presentada por Clarizia, Russo, Di Somma, Andreozzi, y Marotta (2017). El proceso inicia con la irradiación de luz con una energía mayor o igual al band gap del fotocatalizador, que consta de una banda de valencia (BV) y una banda de conducción (BC) separados por el band gap o banda de energía prohibida. Como se explicó anteriormente, el fotocatalizador bajo la excitación fotónica apropiada causa transiciones electrónicas y genera pares e^-h^+ . En segundo lugar, las cargas se separan y los electrones se excitan de la BV al BC, dejando huecos en la BV. Los e^- y h^+ están involucrados en la reacción de reducción y oxidación con agua. La reacción de oxidación implica la descomposición del agua en H^+ , mientras que la reducción ocurre cuando H^+ gana electrones para producir H_2 . La reacción redox en la superficie del fotocatalizador se produce cuando los potenciales de reducción y oxidación están por encima y por debajo de los niveles de BC y BV, respectivamente. Los huecos fotoexcitados son poderosos oxidantes, capaces de oxidar agua y sustancias orgánicas como alcoholes. La reacción se puede llevar a cabo con disociación térmica del agua a una temperatura superior a 2070 K, sin embargo, se puede realizar la disociación a temperatura ambiente usando fotocatalizador bajo irradiación de luz con energía mayor que la energía de la banda prohibida (Clarizia *et al.*, 2017).

Figura 3 Mecanismo de la ruptura fotocatalítica del agua para la producción de hidrógeno



Fuente: Adaptado de Fajrina y Tahir, 2019

Estrategias para mejorar el proceso fotocatalítico de disociación del agua para la producción de hidrógeno

Principalmente uno de los mayores desafíos en la disociación fotocatalítica del agua es la rápida recombinación de cargas, aunque existen diversos parámetros que influyen cualitativa y cuantitativamente en el proceso de óxido reducción que son determinantes en la eficacia global del proceso. Es conocido que la cantidad de hidrógeno producido depende de manera importante de las propiedades del fotocatalizador, tanto estructurales como electrónicas, incluyendo además, las etapas básicas como la absorción de fotones, separación y migración de cargas y las reacciones superficiales. Desde el primer trabajo reportado por Fujishima y Honda (1972), a la fecha actual, gran variedad de semiconductores para la producción fotocatalítica de hidrógeno ha sido investigados. Existen varios requisitos para lograr un fotocatalizador semiconductor ideal, de los cuales, la estabilidad, resistencia a la corrosión y el band gap son de los más importantes. El band gap mínimo de los fotocatalizadores semiconductores para la disociación del agua debe ser $1.23 \text{ eV} < E_g < 3.26 \text{ eV}$ ya que esto permite utilizar la luz visible, o entre 2 y 3.2 eV si se quiere usar la luz solar. Por otro lado, un aspecto importante es el área superficial de los materiales: los fotocatalizadores nanoestructurados tienen el potencial de mejorar muchas debilidades que presentan algunos materiales, por ejemplo, la recombinación de los pares e^-h^+ puede reducirse en fotocatalizadores de tamaño nanométrico debido a cortas distancias de transferencia de carga, y la adsorción de reactivos y desorción de productos pueden mejorarse debido a la gran superficie que ofrecen las nanoestructuras (Zhu y Zäch, 2009). Otra estrategia es la adición de partículas metálicas en el semiconductor, ya que pueden actuar como “atrapadores” electrones fotoexcitados, reduciendo la probabilidad de recombinación electrón-hueco y aumentando así la eficiencia general del foto-sistema. Al reducirse por la carga negativa acumulada, las partículas metálicas reducirán fácilmente el agua a H_2 (Moniz, 2012). Por otra parte, una estrategia que está cobrando interés es la de favorecer defectos cristalinos en los materiales fotocatalíticos ya que incrementa el tiempo de recombinación de los pares e^-h^+ fotogenerados y por lo tanto, incrementa la actividad fotocatalítica (Coletto Jr., 2019), esta estrategia ha sido escasamente explorada para la fotocatalisis heterogénea para la disociación del agua.

Finalmente, los pares e^-h^+ también pueden recombinarse con liberación de calor improductivo, lo que reduce la efectividad en la generación de H_2 . Particularmente en agua pura es difícil lograr esta disociación debido a la rápida recombinación de portadores de carga fotogenerados. Por esto, la disociación fotocatalítica del agua generalmente se estudia en presencia de reactivos de sacrificio (metanol, etanol y glicerol) y electrolitos (Na_2S y KI). Los electrolitos no sufren reducción u oxidación por electrones BC y huecos BV, actúan como transporte de iones y transferencia de electrones a semiconductores adyacentes por lo que mejorarán las reacciones fotocatalíticas involucradas. El reactivo de sacrificio o los donantes de electrones reaccionan con los huecos para mejorar la separación de cargas (Fajrina y Tahir, 2019).

El óxido de bismuto en la generación de hidrógeno mediante fotocatalisis heterogénea: métodos de obtención

En la búsqueda de nuevos materiales fotocatalíticos con mejores propiedades para la generación de hidrógeno, un material que no ha sido ampliamente estudiado es el óxido de bismuto (Bi_2O_3). Bi_2O_3 es el compuesto de bismuto más importante en la industria química. Se halla naturalmente en el mineral bismutocro o bismite, pero normalmente se obtiene como subproducto de la fusión entre minerales de cobre y plomo. Presenta conductividad iónica, es decir, los átomos de oxígeno se mueven fácilmente a través de él debido a propiedades como el amplio band gap, alto índice de refracción y elevada permitividad dieléctrica. Debido a que su estructura cristalina sufre variedad de modificaciones por su elevada dependencia a la temperatura, la síntesis controlada de polimorfos específicos es un reto. Los polimorfos del Bi_2O_3 más importantes son α - Bi_2O_3 (monoclínico), β - Bi_2O_3 (tetragonal), γ - Bi_2O_3 (cúbico centrado en el cuerpo), y δ - Bi_2O_3 (cúbico). De entre los polimorfos mencionados, la fase α con estructura laminar es la más estable a temperatura ambiente; sin embargo, este proceso es difícil de controlar, además depende en gran medida de impurezas metálicas, el método y las condiciones de obtención (De León Abarte, 2014; Otálora *et al.*, 2015). Las estructuras ω - Bi_2O_3 (triclínico) y ε - Bi_2O_3 (triclínico) son más inusuales, y la fase β es la aplicable en los procesos fotocatalíticos ya que posee una fuerte absorción en la región de luz visible debido a que tiene un menor band gap (~ 2.4 eV) y posee mejor actividad que las otras fases (Labib, 2017).

Generalmente existen dos rutas para la preparación de materiales nanoestructurados. Las técnicas “*top-down*” que hacen referencia a la reducción de tamaño de un material *bulk* o masivo, a partículas nanométricas. Presenta el inconveniente que las partículas obtenidas no son homogéneas en tamaño y forma, y es difícil obtener tamaño de partícula inferior a 10 nm. Por otro lado, se encuentran las técnicas que inician con la agregación de átomos en solución o en fase gaseosa para dar lugar a partículas de tamaño nanométrico, denominadas “*bottom-up*”, son más satisfactorios en comparación con las técnicas descendentes al generar partículas uniformes (López Téllez *et al.*, 2013). A continuación, se resaltan las características generales de los trabajos realizados en la obtención de materiales a base de bismuto, se sugiere consultar la literatura recomendada en cada una de las técnicas para más información.

Las nanoestructuras de Bi_2O_3 o a base de Bi se han obtenido por diferentes métodos, tal es el caso de aquellos que entran en la categoría de técnicas *top-down*, como la ablación láser en un medio líquido, donde se formaron nanopartículas cristalinas en un proceso de un solo paso sin hacer tratamientos térmicos posteriores debido al estado altamente energético de las especies de ablación. Por el método sonoquímico las ondas de ultrasonido generadas pasan a través de la solución provocando compresión y relajación alternadas, dando lugar a microburbujas de vapor. Estas burbujas (microcavitaciones) se expanden en la etapa de descompresión e implodionan violentamente durante la compresión, generando millones de ondas de choque, que generan un calentamiento instantáneo alcanzando temperaturas de 5000 K y presiones de 1800 atm. Entre las ventajas de este método se encuentran una distribución de tamaño uniforme, elevada área superficial, tiempo de reacción rápido, así como una mejora en la pureza de las fases del óxido metálico (Stankic *et al.*, 2016).

Con la aproximación *bottom-up*, generalmente conllevan reacciones químicas de reducción de iones metálicos o polimerización de óxidos metálicos para la formación de nanoestructuras metálicas u óxidos metálicos. Tienen la desventaja de emplear materia prima poco asequible, tiempos largos de reacción y tratamientos térmicos a temperaturas elevadas para la obtención de los materiales de interés; sin embargo, la principal ventaja es el control que se tiene sobre las propiedades superficiales y estructurales de las partículas obtenidas lo cual les permite ser de utilidad en una amplia gama de aplicaciones en la industria de la medicina, electrónica, remediación ambiental etc (De León Abarte, 2014). Uno de los métodos usados es el de *co-precipitación*, involucra el uso de sales precursoras, comúnmente cloruros, oxiclорuros o bien nitratos disueltos en agua u otro disolvente. Una vez disuelta la sal, los correspondientes hidróxidos formados, son precipitados por la adición de NaOH o $\text{Sb}(\text{OH})_3$. Los hidróxidos se recuperan y posteriormente son calcinados para obtener un polvo del óxido como producto final. La concentración del material de inicio, el pH, la temperatura y la velocidad de mezclado son los principales parámetros que influyen en las características fisicoquímicas del material obtenido (García Pérez y Martínez-De la Cruz, 2010; Valencia Barrón, 2013).

Las ventajas de este método son una alta homogeneidad en el sistema, no requiere de altas temperaturas y no implica el uso de equipo especial de laboratorio. El control en la distribución de tamaños de partículas se logra mediante la adición de agentes quelantes, como los aniones orgánicos (carboxílicos o iones carboxilato, glucónicos o ácido oleico) así como polímeros que posean grupos funcionales complejantes, por ejemplo, dextrano, carboxidextrano, alcohol polivinílico, etc. (López Patiño, 2012).

El método *solvothermal* ha sido empleado para sintetizar una variedad de nanomateriales, dispersando el material de partida en un disolvente adecuado, se coloca dentro de una autoclave sellada y se introduce en la mufla, sometiéndolo a condiciones de temperatura y presión moderadamente altas que conducen a la formación del producto, se reporta que se han alcanzado temperaturas de hasta 700 °C y presiones de 1000 bar. En ese sistema se pueden añadir mineralizadores tanto básicos como ácidos, oxidantes o reductores, agentes complejantes, así mismo, la adición de especies llamadas “platillas”, por ejemplo, polímeros o aminas, cuyo fin es nuclear el producto en su entorno y generar cavidades o porosidades que den lugar a geometrías definidas (Valencia Barrón, 2013). Cuando la reacción se realiza empleando agua como disolvente, el método se denomina síntesis *hidrotermal*. Los parámetros químicos (tipo, composición y concentración de los reactivos, relación disolvente/agente reductor) y los parámetros termodinámicos (temperatura, presión y tiempo de reacción) afectan la formación del producto final (Stankic *et al.*, 2016). Con este método se generan NPs de diferentes tamaños que además son homogéneos, y da lugar a nanoestructuras de morfologías inusuales como nanocubos o partículas elípticas (Salinas Rodríguez, 2014). Su desventaja de este método es que para alcanzar las presiones y temperaturas requeridas para el crecimiento del material es necesario disponer de prolongados tiempos de síntesis (Stankic *et al.*, 2016).

La ruta *sol-gel* consiste básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidas a través de reacciones simultáneas de hidrólisis y condensación de los precursores, estos precursores pueden ser alcóxidos metálicos y sales orgánicas (Valencia Barrón, 2013). La formación del sol-gel ocurre en cuatro etapas, la primera etapa es la hidrólisis del alcóxido para obtener un sol (suspensión coloidal de partículas sólidas inferiores a 100 nm en un líquido), la segunda es la condensación, donde las partículas coloidales forman estructuras tridimensionales al evaporarse de manera progresiva el agua y el alcohol, correspondiente de la reacción de hidrólisis, la tercera etapa consiste en el secado del gel en el cual se elimina el disolvente. Durante la última etapa se puede obtener como producto seco ya sea un xerogel derivado de la evaporación del solvente y agua hacia la atmósfera, proceso llamado envejecimiento, o bien, un aerogel obtenido por secado a condiciones supercríticas para extraer el solvente. Finalmente, el producto seco es tratado térmicamente entre 500 y 800°C (López Téllez *et al.*, 2013).

Este tipo de síntesis se puede llevar a cabo a bajas temperaturas además de obtener homogeneidad de la muestra, sin embargo, presenta algunas desventajas, por ejemplo, la escala de producción es limitada, el tiempo de procesamiento es largo, además de requerir de un particular control y cuidado en la etapa de secado (López Patiño, 2012).

El método *asistido por microondas* ha ido en creciente interés debido a que representa una técnica alternativa por ser el gasto energético menor al compararlo con otras técnicas, además de que los tiempos de reacción se reducen de horas a minutos sin interferir en la pureza o el tamaño de partícula obtenida (Stankic *et al.*, 2016). Este método implica un calentamiento rápido y uniforme del medio de reacción sin gradientes de temperatura a través de dos mecanismos: polarización dipolar y conducción iónica (Cervantes Gil, 2016; Stankic, *et al.*, 2016). El equipo de microondas cuenta con un magnetrón, que es un cilindro hueco situado dentro de un imán, en el centro del cilindro se encuentra una barra que funciona como cátodo, mientras que las paredes del cilindro actúan como ánodo. Cuando se calienta el cátodo emite electrones que viajan hacia el ánodo, el campo magnético obliga a los electrones a moverse en una trayectoria circular, este movimiento de partículas cargadas genera microondas, finalmente, con ayuda de un tubo de salida y un ventilador se dispersan las ondas por todo el horno de manera uniforme, y es así como se logra reducir el tiempo de reacción (Cervantes Gil, 2010). A continuación, se muestra en la tabla 2 un condensado de algunos de los métodos más relevantes de síntesis de nanoestructuras de Bi₂O₃.

Tabla 2 Métodos de obtención de nanoestructuras de Bi₂O₃

Método de síntesis	Surfactantes/Aditivos	Fase cristalina	Morfología	Referencia
Química	Ácido oleico	α -Monoclínica	Cristales aglomerados	Iyyapushpam <i>et al.</i> , 2013
Asistido por microondas	Etilenglicol y Polietilenglicol	α y β -Bi ₂ O ₃	Estructuras en forma de láminas	Huang <i>et al.</i> , 2011
Sol-gel	Tritón X	α -Monoclínica	Estructura compacta, tipo varilla/aguja	Raza <i>et al.</i> , 2015
Hidrotermal	Benzil alcohol	α y β -Bi ₂ O ₃	Nanoláminas, nanohilos y nanocristales	Hou <i>et al.</i> , 2013
Co-precipitación	-	α -Monoclínica	Nanoplato Poliedro	Wu <i>et al.</i> , 2013
Solvotermal	Etilenglicol	β -Tetragonal	Nanoesferas	Xiao <i>et al.</i> , 2013
Hidrotermal	L-lisina	α y β -Bi ₂ O ₃	Nanohojuelas	Chen <i>et al.</i> , 2011
Sonoquímico	-	α -Monoclínica	Nanopilares	Sood <i>et al.</i> , 2015
Hidrotermal	-	α y γ -compósitos	Nanoestructuras aglomeradas con estructura de placa	Sun <i>et al.</i> , 2012

El interés en las NPs de Bi₂O₃ como semiconductor se ha debido a que es sensible a la luz visible, además de presentar actividad fotocatalítica con capacidad de degradar diversos compuestos orgánicos; sin embargo, los métodos tradicionales para obtener estas nanoestructuras requieren la adición de solventes orgánicos tóxicos y altas temperaturas, por esta razón surgen los *métodos biológicos* y se recurre a las denominadas *biosíntesis*, como una alternativa a las técnicas convencionales. Luan et al. (2015), reportaron la biosíntesis a temperatura ambiente de nanopartículas monodispersas de Bi₂O₃, con tamaños de partícula de 5-10 nm, empleando *Fusarium oxysporum*. Una ventaja importante en este tipo de métodos es el recubrimiento proveniente del microorganismo empleado, en este caso las partículas se recubrieron de una capa de proteína que proporcionó estabilidad a las partículas, además de evitar su aglomeración. Por otra parte, sólo se ha reportado la biosíntesis de nanopartículas a partir de extractos de plantas, Karnan y Samuel (2016). reportan la biosíntesis de nanohojuelas de Bi₂O₃ a partir del extracto de *Nephelium lappaceum L.*, donde el ácido elágico, presente en el extracto, actúa como agente ligante y estabilizante de las partículas, cabe mencionar que una vez concluida la síntesis sometieron las partículas a calcinación para obtener la fase α . La elección del método de síntesis determinará las características fisicoquímicas de las nanoestructuras óxido metálicas, como tamaño, dispersión, defectos cristalinos intrínsecos (vacancias) y/o extrínsecos (impurezas), morfología y estructura cristalina (Stankic *et al.*, 2016).

El óxido de bismuto en la fotocatalisis heterogénea para la generación de hidrógeno mediante: estrategias en la mejora de su actividad

Existe una serie de reportes donde usan al Bi₂O₃ en sus diferentes polimorfos para la degradación de contaminantes principalmente de tipo colorantes. De manera general, se ha encontrado que la fase más favorable para la degradación fotocatalítica es la β , de tal forma que la síntesis de estos materiales debe ser bien controlada para favorecer la estructura cristalina deseada. El band gap de esta fase es 2.48 eV (Cheng et al. 2010), adecuado para su aplicación en estos procesos, aunque hay que recordar que existe una serie de estrategias a considerar para mejorar el desempeño del semiconductor (tabla 3).

Tabla 3 Estrategias para mejorar la actividad fotocatalítica

Estrategia por cumplir	Mecanismo del proceso	Ventaja/ Desventaja	Resultado	Referencia
Semiconductores con menor valor de <i>band gap</i>	En el caso de los óxidos ternarios como el Bi ₂ O ₃ la alta actividad fotocatalítica se atribuye a la hibridación de los orbitales 6s del Bi y 2p del O, que hace la banda de valencia dispersa, favoreciendo la movilidad de los fotohuecos y por consiguiente la reacción de oxidación.	Esta estrategia permite la activación de los fotocatalizadores bajo luz visible.	La impregnación de un 0.5% en peso de Bi al TiO ₂ mostró una producción de hidrógeno cinco veces mayor que el TiO ₂ .	Lakshmana Reddy <i>et al.</i> , 2016
Materiales nanoestructurados	La reducción de tamaño da lugar a mayor área superficial y elevado número de sitios activos expuestos.	Representa una mayor posibilidad de llevar a cabo las reacciones con menor cantidad de catalizador/La recombinación predomina en partículas pequeñas.	El tamaño de partícula está relacionado con la tasa de recombinación. Empleando nanopartículas de Bi ₂ O ₃ , a mayor tamaño de partícula, mayor degradación de atrazina hasta un punto óptimo (20.1 nm), posteriormente decrece.	Sudrajat y Sujaridworakun, 2017
Defectos cristalinos (vacancias de oxígeno)	Al ser una imperfección de la red por faltar átomos en el arreglo cristalino, funge como trampa de electrones.	Inhiben el proceso de recombinación, del par e ⁻ -h ⁺ favoreciendo la generación de especies reactivas de oxígeno.	Los estudios de degradación fotocatalítica de azul de metileno mostraron mayor degradación con nanopartículas de ZnO obtenidas a partir de <i>Allium sativum</i> y <i>Allium cepa</i> en comparación con <i>Petroselinum crispum</i> y método químico. Esto se relacionó directamente con el número de vacancias de oxígeno.	Stan <i>et al.</i> , 2015
Adición de metales nobles (Ag, Au, Cu, Pt, Pd, Ir, Os, Ru etc.)	Como los niveles de Fermi de los metales nobles son menores que los de los semiconductores, se favorece la transferencia de los electrones foto-excitados de la BC del semiconductor, hacia el metal, funcionando como trampa de electrones. Adicionalmente se incrementa la absorción de luz, por la resonancia del plasmón superficial localizada.	Inhibe la recombinación del par e ⁻ -h ⁺ . Favorece la producción de H ₂ , ya que los electrones transferidos a la partícula metálica reducen los protones. Sin embargo, algunos metales nobles son caros, y su uso excesivo puede saturar al semiconductor y disminuir la eficiencia fotocatalítica.	La adición de nanopartículas de Pt a β-Bi ₂ O ₃ dio lugar a la producción de hidrógeno en una mezcla agua:etanol, con un rendimiento de 3.1 μmol/h·m ² , propiedad que no se encontró al emplear sólo Pt o Bi ₂ O ₃ . Se propuso que el mecanismo para la producción de H ₂ fue la captura de fotones en el Bi ₂ O ₃ seguida de la transferencia de electrones a las nanopartículas de Pt, donde se llevó a cabo la reducción de los protones y formación de H ₂ .	Moniz <i>et al.</i> , 2012

Agentes de sacrificio. Moléculas orgánicas y moléculas inorgánicas	también llamados donadores de electrones, su objetivo principal es consumir irreversiblemente los huecos fotogenerados.	Disminuye la recombinación de cargas y por ende aumenta la eficiencia de producción de H ₂ . Es posible emplear contaminantes provenientes de industrias. Un uso excesivo de agente de sacrificio puede envenenar al catalizador, impidiendo el proceso fotocatalítico.	La producción de H ₂ a partir de Pt/Bi ₂ O ₃ -RuO ₂ se ve favorecida al añadir una solución 0.03 M de ácido oxálico que 0.3 M de sulfito de sodio (Na ₂ SO ₃) debido a que el potencial de oxidación del H ₂ C ₂ O ₄ es mayor que del Na ₂ SO ₃ facilitando la formación del par e ⁻ -h ⁺ .	Lee <i>et al.</i> , 2012
--	---	--	---	--------------------------

Con respecto a los trabajos realizados con Bi₂O₃ para la producción de hidrógeno, al día de hoy son escasos los reportes sobre el estudio de procesos simultáneos de disociación de agua y/o degradación de contaminantes para la producción de H₂. Las investigaciones en su mayoría dopan al Bi₂O₃ con otro material metálico u óxido metálico, como una estrategia para mejorar su actividad, y para evitar la rápida recombinación del par e⁻-h⁺ adicionan agentes de sacrificio o también denominados donadores de e⁻. Por ejemplo, al usar agua en presencia de compuestos orgánicos la eficiencia del proceso puede ser ampliamente incrementada, ya que la molécula orgánica capta de manera más eficiente los huecos fotogenerados que la propia molécula del agua, dando como resultado la inhibición de la recombinación, por lo tanto, la tasa de producción de hidrógeno depende fuertemente de la naturaleza y concentración del sustrato orgánico.

La tabla 4 muestra que un adecuado diseño del fotocatalizador es crucial en la producción de H₂. Police et al.(2018) reportó la síntesis de un fotocatalizador ternario formado por Cu como co-catalizador, que mejoró la absorción de luz; mientras que el Bi₂O₃ depositado sobre la superficie de TiO₂ aumentó las vacancias de oxígeno que permitieron la captura de los electrones fotoexcitados, disminuyendo la recombinación de estos. Aunado a esto, cuando se utilizó en conjunto al glicerol como agente de sacrificio, se llevó la producción a 3700 μmol/h de H₂.

Tabla 4 Reportes del uso de Bi₂O₃ para la generación de hidrógeno mediante proceso fotocatalítico

Material	Producción de H ₂	Referencias
Bi ₂ O ₃ /Ce Dopaje	5.8 *10 ⁷ μmol g ⁻¹ h ⁻¹	Marín-Xicoténcatl y Román-Aguirre, 2018
Pt/Bi ₂ O ₃ -RuO ₂	<u>Agentes de sacrificio:</u> 0.3 M Na ₂ SO ₃ : 11.16 μmol g ⁻¹ h ⁻¹ 0.03 M H ₂ C ₂ O ₄ : 14.5 μmol g ⁻¹ h ⁻¹	Lee <i>et al.</i> , 2012
Cu ₂ O/TiO ₂ /Bi ₂ O ₃	3678 μmol/h	Police <i>et al.</i> , 2018
Pt-Bi ₂ O ₃	3.1 μmol h ⁻¹ m ⁻²	Police <i>et al.</i> , 2018
Cr ₂ O ₃ /Pt/RuO ₂ :Bi ₂ O ₃	<u>Agente de sacrificio:</u> 0.03 M H ₂ C ₂ O ₄ 17.2 μmol g ⁻¹ h ⁻¹	Hsieh <i>et al.</i> , 2013

De esta manera, es importante resaltar que en la producción de H₂ por ruptura fotocatalítica de la molécula de agua, el proceso es bastante ineficiente cuando únicamente se emplea agua. El uso de donadores de electrones o agentes de sacrificio puede mejorar notablemente la producción a medida que los huecos son eliminados, reduciendo la recombinación de los portadores de cargas.

Agradecimiento

Los autores agradecen a CONACyT por la beca de MGYC (No. 332012) para realizar estudios de posgrado y por el apoyo al proyecto INFRA 2018 (294909).

Conclusiones

La alta demanda energética global orilla al consumo de combustibles fósiles con fuerte impacto en el ambiente, el clima y la salud. Se han buscado alternativas energéticas limpias como el hidrógeno, que provengan de fuentes renovables como el agua. La fotocatalisis heterogénea aplicada a la disociación del agua es una forma de generar hidrógeno cuando se cuenta con las condiciones adecuadas. Los retos en torno a este proceso se dirigen a mejorar la absorción de la luz en la región visible del espectro y a mediar la rápida recombinación de los portadores de cargas. Esto se puede lograr con materiales semiconductores fotocatalíticos que cumplan con las características adecuadas: menor valor de band gap, mayor área superficial al ser nanoestructurados, estructura cristalina específica, adición de metales nobles a su superficie y uso de agentes de sacrificio. En ese contexto, las propiedades del Bi_2O_3 lo hacen un buen candidato para ser aplicado en la disociación fotocatalítica del agua y simultánea producción de H_2 . Los reportes del uso de Bi_2O_3 como semiconductor fotocatalítico para la generación de hidrógeno son escasos, pero las estrategias aquí presentadas pueden ser una base al momento de diseñar un material más eficiente que mejore la producción de H_2 .

Referencias

Acar C., Dincer I., y Naterer G.F. (2016). Review of photocatalytic water-splitting methods for sustainable hydrogen production. *International Journal of Energy Research*, 40(11), 1449-1473. <https://doi.org/10.1002/er.3549>

Cervantes Gil, S. (2010). *Crecimiento de estructuras de óxido de bismuto y de grafito-platino por medio de síntesis solvothermal de microondas de alta frecuencia* (Tesis de licenciatura). Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México. <https://doi.org/10.1109/CCECE.2014.6901098>

Chen, R., Shen, Z. R., Wang, H., Zhou, H. J., Liu, Y. P., Ding, D. T., y Chen, T. H. (2011). Fabrication of mesh-like bismuth oxide single crystalline nanoflakes and their visible light photocatalytic activity. *Journal of Alloys and Compounds*, 509(5), 2588–2596. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2010.11.102>

Cheng, H., Huang, B., Lu, J., Wang, Z., Xu, B., Qin, X., Zhang, X., y Dai, Y. (2010). Synergistic effect of crystal and electronic structures on the visible-light-driven photocatalytic performances of Bi_2O_3 polymorphs. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(47), 15468. <https://doi.org/10.1039/c0cp01189d>

Clarizia, L., Russo, D., Di Somma, I., Andreozzi, R., y Marotta, R. (2017). Hydrogen generation through solar photocatalytic processes: A review of the configuration and the properties of effective metal-based semiconductor nanomaterials. *energies*, 10, 1624. <https://doi.org/10.3390/en10101624>

Coletto Jr., U., AMoresi, R.A.C., Pereira, C.A.M., Simoes, A.Z., Zaghete, M.A., Monteiro Filho, E.S., Longo, E., Perazolli, L.A. (2019). Influence of defects on photoluminescent and photocatalytic behavior of CaO/SrTiO_3 heterojunctions. *Ceramics International*, 45(12), 15244-15251. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.05.013>

De León Abarte, I. D. (2014). *Efecto de la L-Lisina en las propiedades fisicoquímicas y fotocatalíticas del Bi_2O_3 sintetizado vía precipitación asistida con ultrasonido* (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México.

Dincer I. (2012). Green methods for hydrogen production. *International Journal of Hydrogen Energy*, 37(2), 1954–1971. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2011.03.173>

Dincer, I., y Acar, C. (2015). Review and evaluation of hydrogen production methods for better sustainability. *International Journal of Hydrogen Energy*, 40(34), 11094–11111. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2014.12.035>

Durán Álvarez, J. C., y Rodolfo Zanella, E. A. (2015). Descontaminación de agua utilizando nanomateriales y procesos fotocatalíticos. *Revista Interdisciplinaria En Nanociencias y Nanotecnología*, 18(14), 17–39. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2015.14.52510>

- Fajrina, N., y Tahir, M. (2019). A critical review in strategies to improve photocatalytic water splitting towards hydrogen production. *International Journal of Hydrogen Energy*, 44(2), 540–577. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.10.200>
- Fujishima, A., y Honda, K. (1972). Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature*, 238, 37-38.
- García Pérez, U. M., y Martínez-De la Cruz, A. (2010). Síntesis por coprecipitación de BiVO₄ y evaluación de su actividad fotocatalítica en la degradación de rodamina B. *Ingenierías*, 13(46), 8–15.
- Hou, J., Yang, C., Wang, Z., Zhou, W., Jiao, S., y Zhu, H. (2013). In situ synthesis of α - β phase heterojunction on Bi₂O₃ nanowires with exceptional visible-light photocatalytic performance. *Applied Catalysis B: Environmental*, 142–143, 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.05.050>
- Hsieh, S. H., Lee, G. J., Davies, S. H., Masten, S. J., & Wu, J. J. (2013). Synthesis of Cr₂O₃ and Pt doped RuO₂ / Bi₂O₃ Photocatalysts for Hydrogen Production from Water Splitting. *American Journal of Environmental Engineering*, 3(3), 115–120. <https://doi.org/10.5923/j.ajee.20130303.01>
- Huang, Q., Zhang, S., Cai, C., & Zhou, B. (2011). β - and α -Bi₂O₃ nanoparticles synthesized via microwave-assisted method and their photocatalytic activity towards the degradation of rhodamine B. *Materials Letters*, 65(6), 988–990. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2010.12.055>
- Hydrogen Council. (2017). *How hydrogen empowers the energy transition*. Recuperado de: <https://Hydrogencouncil.Com/Wp-Content/Uploads/2017/06/Hydrogen-Council-Vision-Document.Pdf>
- International Energy Agency. (2020). *Hydrogen*. Recuperado de: <https://www.iea.org/reports/hydrogen>
- Iyyapushpam, S., Nishanthi, S. T., y Padiyan, D. P. (2013). Photocatalytic degradation of methyl orange using a -Bi₂O₃ prepared without surfactant. *Journal of Alloys and Compounds*, 563, 104–107. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2013.02.107>
- Karnan, T., y Samuel, S. (2016). A novel bio-mimetic approach for the fabrication of Bi₂O₃ nanoflakes from rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) peel extract and their photocatalytic activity. *Ceramics International*, 42(4), 4779–4787. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.11.163>
- Labib, S. (2017). Preparation, characterization and photocatalytic properties of doped and undoped Bi₂O₃. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21(6), 664-672. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.11.003>
- Lakshmana Reddy, N., Krishna Reddy, G., Mahaboob Basha, K., Krishna Mounika, P., y Shankar, M. V. (2016). Highly Efficient Hydrogen Production using Bi₂O₃/TiO₂ Nanostructured Photocatalysts Under Led Light Irradiation. *Materials Today: Proceedings*, 3(6), 1351–1358. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2016.04.014>
- Lee, G. J., Hsieh, S. H., Chen, C. Y., Horng, T. L., Chen, J. H., Wu, J. J., Chen, K. H., & Ma, S. H. (2012). Synthesis of Pt Doped Bi₂O₃ /RuO₂ Photocatalysts for Hydrogen Production from Water Splitting Using Visible Light . *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 12(7), 5930–5936. <https://doi.org/10.1166/jnn.2012.6396>
- López Patiño, E. A. (2012). *Síntesis y Caracterización de Películas Delgadas de Dióxido de Estaño Dopadas con Hierro al 10 %* (Tesis de maestría). Universidad Nacional de Colombia. Medellín, Colombia. <https://doi.org/10.5335/ciatec.v1i1.614>
- López Téllez, G., Alberto Morales, R., Olea Mejía, O. F., Sánchez Mendieta, V., Trujillo Reyes, J., Varela Guerrero, V., y Vilchis Nestor, A. R. (2013). *Nanoestructuras metálicas, síntesis, caracterización y aplicaciones*. México D.F., México: Reverté ediciones.
- Luan, X., Jiang, J., Yang, Q., Chen, M., Zhang, M., y Li, L. (2015). Facile synthesis of bismuth oxide nanoparticles by a hydrolysis solvothermal route and their visible light photocatalytic activity. *Environmental Engineering and Management Journal*, 14(3), 703–707.

- Marín-Xicoténcatl, A. M., & Román-Aguirre, M. (2018). Síntesis y caracterización del óxido de bismuto (Bi_2O_3) dopado con Ce para la producción de hidrógeno. 14° Verano de La Investigación. CIMAV.
- Moniz, S. J. A., Bhachu, D., Blackman, C. S., Cross, A. J., Elouali, S., Pugh, D., Quesada Cabrera, R., & Vallejos, S. (2012). A novel route to Pt- Bi_2O_3 composite thin films and their application in photo-reduction of water. *Inorganica Chimica Acta*, 380(1), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.09.029>
- Nicoletti G., Arcuri N., Nicoletti G., y Bruno R. (2015). A technical and environmental comparison between hydrogen and some fossil fuels. *Energy Conversion and Management*, 89, 205–213.
- Nikolaidis, P., y Poullikkas, A. (2017). A comparative overview of hydrogen production processes. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 67, 597–611. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.09.044>
- Otálora, D. M., Orozco, G., y Olaya-Flórez, J. J. (2015). Microestructura y propiedades ópticas de películas de bismuto y óxido de bismuto depositadas con magnetron desbalanceado. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 39(150), 18–25. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.119>
- Police, A. K. R., Vattikuti, S. V. P., Mandari, K. K., Chennaiahgari, M., Phanikrishna, P. S., Valluri, D. K., y Byon, C. (2018). Bismuth oxide cocatalyst and copper oxide sensitizer in $\text{Cu}_2\text{O}/\text{TiO}_2/\text{Bi}_2\text{O}_3$ ternary photocatalyst for efficient hydrogen production under solar light irradiation. *Ceramics International*, 44(10), 11783–11791. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.262>
- Raza, W., Haque, M. M., Muneer, M., Harada, T., y Matsumura, M. (2015). Synthesis, characterization and photocatalytic performance of visible light induced bismuth oxide nanoparticle. *Journal of Alloys and Compounds*, 648, 641–650. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.06.245>
- Salinas Rodríguez, B. (2014). *Síntesis y funcionalización covalente de nanopartículas superparamagnéticas para imagen biomédica* (Tesis de doctorado), Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.
- Sood, S., Umar, A., Kumar Mehta, S., y Kansal, S. K. (2015). α - Bi_2O_3 nanorods: An efficient sunlight active photocatalyst for degradation of Rhodamine B and 2,4,6-trichlorophenol. *Ceramics International*, 41(3), 3355–3364. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.10.038>
- Stan, M., Popa, A., Toloman, D., Dehelean, A., Lung, I., & Katona, G. (2015). Enhanced photocatalytic degradation properties of zinc oxide nanoparticles synthesized by using plant extracts. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 39, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2015.04.038>
- Stankic, S., Suman, S., Haque, F., y Vidic, J. (2016). Pure and multi metal oxide nanoparticles: Synthesis, antibacterial and cytotoxic properties. *Journal of Nanobiotechnology*, 14(1), 1–20.
- Sun, Y., Wang, W., Zhang, L., y Zhang, Z. (2012). Design and controllable synthesis of α -/ γ - Bi_2O_3 homojunction with synergetic effect on photocatalytic activity. *Chemical Engineering Journal*, 211–212, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.09.084>
- Uddin, I., Adyanthaya, S., Syed, A., Selvaraj, K., Ahmad, A., y Poddar, P. (2008). Structure and microbial synthesis of sub-10 nm Bi_2O_3 nanocrystals. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8(8), 3909–3913. <https://doi.org/10.1166/jnn.2008.179>
- Valencia Barrón, J. P. (2013). *Síntesis y caracterización de cristales de oxiclورو de bismuto por metodos hidrotermal y solvotermal en presencia de diferentes agentes estabilizantes* (Tesis de maestría). Universidad Iberoamericana de la Ciudad de México, México D.F., México.
- Velazquez Abad A., y Dodds P.E. (2020). Green hydrogen characterisation initiatives: Definitions, standards, guarantees of origin, and challenges. *Energy Policy*, 138, 1-13.

Weber, M., Schlesinger, M., Walther, M., Zahn, D., Schalley, C. A., y Mehring, M. (2017). Investigations on the growth of bismuth oxide clusters and the nucleation to give metastable bismuth oxide modifications. *Zeitschrift Fur Kristallographie - Crystalline Materials*, 232(1–3), 185–207. <https://doi.org/10.1515/zkri-2016-1970>

Wu, Y., Chaing, Y., Huang, C., Wang, S., y Yang, H. (2013). Dyes and Pigments Morphology-controllable Bi₂O₃ crystals through an aqueous precipitation method and their photocatalytic performance. *Dyes and Pigments*, 98(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.02.006>

Xiao, X., Hu, R., Liu, C., Xing, C., Qian, C., Zuo, X., Nan, J., y Wang, L. (2013). Facile large-scale synthesis of β -Bi₂O₃ nanospheres as a highly efficient photocatalyst for the degradation of acetaminophen under visible light irradiation. *Applied Catalysis B: Environmental*, 140–141, 433–443. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.04.037>

Zhu, J., y Zäch, M. (2009). Nanostructured materials for photocatalytic hydrogen production. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 14, 260–269.

Análisis de bancos de datos médicos y financieros mediante algoritmos de cómputo inteligente

Analysis of medical and financial dataset through intelligent computing algorithms

FRANCISCO-DE LA CRUZ, María Mercedes†*, REYES-LEÓN, Patricio y SALGADO-RAMÍREZ, Julio César

ID 1^{er} Autor: *María Mercedes, Francisco-de-la-Cruz* / **ORC ID:** 0000-0002-6000-0518, **CVU CONACYT ID:** 927575

ID 1^{er} Coautor: *Patricio, Reyes-León* / **ORC ID:** 0000-0001-8521-9236, **CVU CONACYT ID** 928413

ID 2^{do} Coautor: *Julio César, Salgado-Ramírez* / **ORC ID:** 0000-0003-1666-9924, **CVU CONACYT ID** 88983

DOI: 10.35429/P.2020.4.73.88

M. Francisco, P. Reyes y J. Salgado

Universidad Politécnica de Pachuca

*maria_francisco@micorreo.upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Resumen

Los modelos de cómputo inteligente aplicados en áreas como finanzas y medicina, se han convertido en un área creciente para el interés científico. En el presente documento se muestra un estudio documental y experimental de la aplicación de los modelos de cómputo inteligente con mayor presencia en la literatura, realizando una investigación de las aplicaciones más importantes que se han hecho hasta el momento para la clasificación de patrones de bancos de datos financieros y médicos. Así mismo mediante el uso de la plataforma WEKA y de los repositorios KEEL y UCI, se estudia el desempeño que exhiben esos clasificadores de patrones al ser aplicados en la clasificación de patrones de bancos de datos financieros y médicos.

Algoritmos inteligentes, Enfermedades, Finanzas, Minería de datos

Abstract

Intelligent computing models applied in areas such as finance and medicine have become an area of growing scientific interest. This document shows a documentary and experimental study of the application of intelligent computing models with the greatest presence in the literature, carrying out an investigation of the most important applications that have been carried out so far for the classification of patterns of medical and finance datasets. Likewise, through the use of the WEKA platform and the KEEL and UCI repositories, the performance exhibited by these pattern classifiers is studied when applied in the classification of patterns from financial and medical datasets.

Intelligent algorithms, Diseases, Finance, Data mining

1. Introducción

Los algoritmos de cómputo inteligente son programas computacionales que son capaces de procesar grandes volúmenes de información y su razón de ser es el detectar patrones y sus comportamientos. El saber cómo se comportan los patrones permite a las computadoras sugerir decisiones y el usuario de estos algoritmos decidirá si la decisión sugerida es la esperada, que en la mayoría de los casos así sucede, lo que permite que se desarrollen herramientas computacionales basadas en algoritmos de cómputo inteligente en áreas sensibles del quehacer humano.

Toda actividad del ser humano se basa en la toma de decisiones lo que implica el hacer un análisis formal de la información del contexto en el que se encuentra éste para tomar una decisión responsable que lo beneficie. La información del contexto se basa en una serie de características agrupadas que definen un comportamiento, la agrupación de estas características es a lo que se le llama patrón y cada patrón tiene características bien definidas que le permiten diferenciarse de otros patrones, en esta parte, los algoritmos de cómputo inteligente pueden ser una herramienta útil para el ser humano.

El ser humano está muy interesado en la predicción de eventos que le inquietan y no se está hablando de cuestiones zodiacales o esotéricas sino del análisis de patrones de comportamientos. Por ejemplo, una persona programa su dispositivo para que suene una alarma y lo despierte a las 7:00 am, pero le indica al dispositivo que la alarma suene a las 7:15 de nuevo. Esto lo hace porque sabe que entra a trabajar a las 9:00 y que su trabajo queda a 15 minutos de su hogar. La pregunta que surge es ¿Por qué le indica al dispositivo que suene 15 minutos después de la primera hora que le indicó? La respuesta es simple, él conoce su rutina (patrón de comportamiento) y sabe que es muy probable que no se levantará a esa hora y que eso no le afectará en sus actividades. Esto es un claro ejemplo de conocer la información de su contexto y tomar una decisión que no le afecta. La realidad es que no toda decisión es tan fácil para el ser humano.

Hay dos campos muy sensibles para el ser humano que históricamente han sido fuentes de preocupación en las tomas de decisiones, uno es la salud y otro son los riesgos financieros. Amable lector piense en lo siguiente, si una persona pudiera saber si tiene un padecimiento crónico degenerativo antes siquiera comience a manifestarse ¿Qué decisión tomaría? Ahora bien ¿Qué pensaría amable lector, si supiera una persona cómo determinar si existe riesgo financiero con su dinero? ¿Cómo lo manejaría? Son interesantes estas preguntas y más interesante sería saber que existen herramientas útiles que pueden ayudar a responder las preguntas antes mencionadas.

Antes de tener respuestas a las preguntas mencionadas en el párrafo anterior es necesario dar un contexto de la información (patrones) que usan los algoritmos de cómputo inteligente. Los patrones debieron ser analizados previamente para determinar los rasgos o características que son suficientes y necesarios para conformarlos. Para probar la eficiencia de los algoritmos de cómputo inteligente, hay dos posibles caminos. En el primero los patrones son tomados de repositorios de datos de información real que la comunidad científica ha analizado y ha procesado, y en el segundo, es haciendo análisis estadístico, minería de datos, etc. ¿Cuál de estos dos métodos de uso de patrones se debe tomar en cuenta? La respuesta es simple. Si se requiere determinar que está sucediendo en un caso de uso real es necesario hacer minería de datos, análisis estadístico y otros procesos. Si se requiere analizar el rendimiento o performance de un algoritmo se hace uso de repositorios de datos reales que ya han sido procesado durante años por la comunidad científica.

La presente investigación tomará la información de repositorios de la comunidad científica para analizar el rendimiento en la clasificación de patrones con los algoritmos más usados en el estado del arte, bajo un ambiente de aprendizaje supervisado. ¿Qué se logra al saber el rendimiento o performance de los algoritmos de cómputo más usados en el estado del arte? Se logra proporcionar información categórica de qué algoritmo es más eficiente en algún área del quehacer humano, lo cual, permitirá desarrollar aplicaciones inteligentes donde computadoras u otros dispositivos al presentarles patrones de comportamiento predecirán situaciones que le permitirán a sus usuarios decidir en situaciones sensibles o permitir que los dispositivos o computadores tome decisiones.

Esta investigación se centra principalmente en dos rubros uno la salud y la otra en riegos financieros. En las siguientes secciones se hablará más detalladamente de los repositorios de datos, así como de qué situaciones como de enfermedad o finanzas son usados en la clasificación y de los algoritmos de cómputo inteligente más usados en el estado del arte.

En la sección 2 se muestran los trabajos relacionados a uso de modelos inteligentes en el área financiera y médica mencionando el trabajo realizado por investigadores para estas áreas. En la Sección 3 se muestran las herramientas utilizadas para el desarrollo de este trabajo, mostrando los bancos de datos y algoritmos seleccionados. En la sección 3 se muestran las conclusiones que se deducen de la fase experimental de este documento.

2. Trabajos relacionados

A continuación, se describen brevemente los trabajos relacionados analizados para el desarrollo de esta investigación.

Kim, M. propone un método de minería de datos basado en algoritmos genéticos para descubrir reglas de decisión de quiebra financiera a partir de decisiones cualitativas de expertos, mostrando que el algoritmo genético genera las reglas que tienen mayor precisión y mayor cobertura que los métodos de aprendizaje inductivo y las redes neuronales (Kim & Han, n.d.).

Peng, Y. propone desarrollar un enfoque de dos pasos para evaluar los algoritmos de clasificación para la predicción del riesgo financiero; construyendo una puntuación de rendimiento para medir los algoritmos de clasificación e introduciendo tres métodos de toma de decisiones de criterios múltiples (MCDM) éstos son los métodos TOPSIS, PROMETHEE y VIKOR para proporcionar una clasificación final. Los resultados mostraron que la regresión logística, la red bayesiana y los métodos de conjunto se colocaron como los tres clasificadores principales por TOPSIS, PROMETHEE y VIKOR (Peng, Y., *et al.*, 2011).

Moloud Abdar en (Abdar *et al.*, 2017), utilizó dos modelos de árbol de decisión llamados C5.0 mejorado y CHAID, para identificar con mayor precisión enfermedades del hígado. La precisión obtenida por C5.0 mejorado fue de 93.7 % siendo mejor comparado con CHAID el cual obtuvo 65.00 %, se observó que el género es un factor importante para el diagnóstico de la enfermedad, y se comparó el rendimiento obtenido por los algoritmos propuestos con el obtenido por los modelos de la literatura, concluyendo que C5.0 mejorado y CHAID tienen mejor desempeño en conjunto, en comparación con los modelos contra los que se comparó.

En un estudio de clasificación de regiones codificantes de proteínas en genomas procariotas realizado por Al Bataineh (Al Bataineh & Al-qudah, 2017), proponen un algoritmo para la clasificación de genes utilizando un clasificador bayesiano, obteniendo resultados competitivos, en comparación con los métodos de detección de genes conocidos en procariotas como GLIMMER y GeneMark dando oportunidad de utilizar su algoritmo para la detección de enfermedades.

Por su parte Chang, C. propone en su investigación (Chang, 2006), un modelo para el apoyo al personal médico en la toma de decisiones, para el diagnóstico de enfermedades crónicas, basado en un clasificador bayesiano. Dicho modelo resulta efectivo como apoyo en la toma de decisiones para el diagnóstico de enfermedades crónicas.

Vyas, R. menciona en su investigación (Vyas *et al.*, 2016) que para entender una enfermedad es necesario comprender los mecanismos moleculares subyacentes, como el número de interacciones proteína-proteína el cual es muy limitado en comparación con las secuencias de proteínas disponibles, enfocando su investigación a la enfermedad de diabetes mellitus, propuso un modelo basado en Máquinas de Soporte Vectorial (MSV), para clasificar las huellas estructurales y genómicas correspondientes a la enfermedad y las que no lo son, obteniendo una exactitud de clasificación del 78,2 %.

Para la enfermedad de cáncer de mama, Mungle, T. proponen en su estudio (Mungle *et al.*, 2017) un algoritmo de agrupamiento híbrido k-means para cuantificar el índice proliferativo de células de cáncer de mama basado en el conteo automático de núcleos Ki-67, por medio de imágenes RGB de cáncer de mama teñido con K-67. Obteniendo un buen desempeño en el modelo propuesto, donde destaca una tasa de error de 6.84 %.

En un estudio realizado por Golub, T. (Golub *et al.*, 1999), se propuso utilizar las expresiones genéticas de microarreglos de ADN, para la clasificación de cáncer en leucemias agudas, utilizando un clasificador automático, esta propuesta surge debido a que, en ese momento las técnicas para identificar nuevas clases de cáncer, a pesar de mejorar bastante, no contemplaban ampliamente el uso de clasificadores automáticos para esa tarea. Se lograron identificar nuevos tipos de cáncer de leucemia con el uso algoritmos de cómputo inteligente.

Para las enfermedades crónicas del riñón, Polat H. (Polat *et al.*, 2017) menciona que la precisión de los algoritmos de clasificación, depende del uso correcto de técnicas de filtrado de características, para reducir la dimensión de los conjuntos de datos. Por lo que en su propuesta utilizó un algoritmo de MSV para el diagnóstico de enfermedades renales crónicas, empleando el método wrapper para evaluar subconjuntos filtrados de atributos, para reducir la dimensionalidad del dataset seleccionado. Se encontró que utilizando las técnicas de reducción de dimensionalidad y MSV, la exactitud para el diagnóstico fue de 98.5%.

En un estudio para realizar el diagnóstico de enfermedades crónicas Villuendas Rey (Villuendas-Rey *et al.*, 2018), propuso un modelo de Clasificación Asistida para Datos Desequilibrados (ACID), en el cual se diseñó un nuevo algoritmo de clasificación, que trabaja con clases desbalanceadas, atributos mezclados y valores faltantes, reduce dimensionalidad, hace agrupamiento de subclases, y disminuye la influencia que tiene la superposición de clases, se comparó el desempeño del modelo con algoritmos como C4.5, KNN, MSV, entre otros para distintos conjuntos de datos de enfermedades crónicas. Con resultados TPR (taza de verdaderos positivos) promedio significativamente mejores que los clasificadores MLP, C4.5, 3-NN, SMO y logísticos.

Padmavathy, T. en su investigación para la detección de cáncer de mama por medio de imágenes (Padmavathy *et al.*, 2019), propone un sistema de inferencia adaptativo neuro-difuso (ANFIS) para la clasificación de imágenes, se observó una exactitud del modelo de 98.02 % para la clasificación.

Guidi, G. en su investigación (Guidi *et al.*, 2017), propone realizar la detección de cáncer de mama por medio de imágenes. Identificando automáticamente a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adaptativo comparando la radioterapia administrada y la planificada. Utilizó máquinas de vectores de soporte y algoritmos de agrupamiento de K-means. La herramienta desarrollada pudo clasificar a los pacientes con diferentes niveles generales de variaciones morfológicas y predecir posibles problemas causados por diferencias relevantes entre la dosis planificada y la administrada.

González Patiño (González-Patiño *et al.*, 2020), propone en su artículo probar metaheurísticas aplicadas a la segmentación de imágenes de mastografías, para la detección oportuna de cáncer de mama, la aplicación de estos algoritmos tiene una relación directa con problemas de optimización; sin embargo, en este estudio, su implementación está orientada a la segmentación de mastografías. Los resultados mostraron una menor tasa de error al utilizar estas metaheurísticas para la segmentación, en comparación con el método clásico conocido como Otsu.

Velázquez Rodríguez propone en su artículo (Velázquez-Rodríguez *et al.*, 2020), una transformación matemática simple a el algoritmo asociativo Lernmatrix, dicha transformación elimina las alteraciones sustractivas entre patrones. Mejorando el rendimiento de la Lernmatrix significativamente para la clasificación de patrones, comparando el rendimiento con los algoritmos más significativos en la literatura, utilizando 20 conjuntos de datos con clases desbalanceadas, obteniendo buenos resultados, utilizando la métrica de rendimiento de exactitud balanceada.

Michael L. Raymer (Raymer *et al.*, 2003), muestra en su investigación que utilizando un clasificador híbrido basado en la función discriminante de Bayes, que a su vez emplea la selección y extracción de características, para aislar características relevantes de grandes conjuntos de datos médicos. Se obtiene una buena discriminación de las características más relevantes de los conjuntos de datos médicos, para enfermedades, entre las que destacan hepatitis, diabetes y enfermedad de tiroides

Andrew I. Schein (Schein *et al.*, 2004), propone un método novedoso para el aprendizaje activo de clasificadores de regresión logística basado en la función objetivo A-óptima, para la clasificación de los dataset: Wisconsin, thyroid, y splice junction gene sequence, del repositorio de la Universidad de Irvine California. Mostrando un desempeño para la métrica de exactitud de 57 %, para wisconsin, 91.8 % para splice junction gene sequence y 56 % para thyroid.

Lukasz A. Kurgan (Kurgan *et al.*, 2001), describe un proceso computarizado de diagnóstico de perfusión miocárdica a partir de imágenes de tomografía computarizada por emisión de protón único (SPECT), para la detección de enfermedades cardíacas, utilizando técnicas de minería de datos, obteniendo como resultado, la creación de un dataset, que consta de 267 imágenes SPECT de pacientes previamente procesadas, y con información clínica e interpretación médica para enfermedades cardíacas.

H. Patel menciona en su investigación (Patel & Singh Thakur, 2017), que el uso de algoritmos para la clasificación de bancos de datos desbalanceados, muestran un sesgo que beneficia a la clase mayoritaria, lo que se convierte en un inconveniente al momento de reportar resultados. Por lo que propone un nuevo método de K vecino más cercano ponderado difuso, que maneja de manera óptima el problema del desequilibrio de los datos. Probando el modelo propuesto con los dataset: Spectfheart, ecolil, vertebral, ionosphere y glass0. Obteniendo un buen rendimiento en comparación con los algoritmos KNN tradicionales.

Dheeba, J. propone en su investigación, realizar el diagnóstico asistido por computadora (CAD), para la detección oportuna de cáncer de mama mediante la detección de anomalías mamarias en mastografías digitales, utilizando un clasificador basado en redes neuronales llamado Red Neural Wavelet Optimizada de Enjambre de Partículas (PSOWNN), mostrando un desempeño de 93.67 % para la métrica de exactitud balanceada (Patel & Singh Thakur, 2017).

En el estudio realizado por Chen, H. L. y su grupo de trabajo, presentan un sistema experto de tres etapas basado en un enfoque de máquinas de soporte vectorial híbrido, para diagnosticar enfermedades de tiroides, centrándose en técnicas de selección de atributos, para mejorar el rendimiento del clasificador propuesto, realizando la clasificación del conjunto de datos, discriminando un atributo a la vez, obteniendo un desempeño máximo de exactitud de 98.59 % (Chen *et al.*, 2012).

3 Métodos y materiales

En este capítulo se mencionan los algoritmos, conceptos y herramientas necesarias para la elaboración de esta investigación.

3.2 WEKA

Es importante mencionar que para la fase experimental de este proyecto, se hará uso de la plataforma de software Weka para el aprendizaje supervisado (Hall *et al.*, 2014), la cual cuenta con un compendio de herramientas para la minería de datos, entre las que se encuentran diversos algoritmos de clasificación, los resultados obtenidos por esta herramienta de software, son perfectamente válidos ya que esta es ampliamente utilizada en investigaciones de este tipo (Soni *et al.*, 2019).

3.3 Algoritmos de clasificación

A continuación, se describen brevemente los nueve algoritmos clasificadores de patrones que se han seleccionado en la plataforma WEKA.

NaïveBayes: este clasificador pertenece al enfoque probabilístico. Para la clasificación, utiliza el Teorema de Bayes de una forma ingenua (Naïve), ya que considera a todos los atributos probabilísticamente independientes (Bhargavi, *et al.*, 2009) en lo sucesivo se utilizará la nomenclatura **NB** para referirse a este clasificador.

SVM: este algoritmo pertenece a las máquinas de soporte vectorial (SVM), las cuales son un conjunto de métodos para clasificación de patrones, para su funcionamiento utilizan la optimización de funciones y los llamados vectores de soporte. Este tipo de algoritmos tratan de encontrar un hiperplano que separe de la mejor manera a las clases; de no conseguirlo, se utiliza el kernel para transformar los patrones a un espacio de dimensión mayor a la original. Un kernel puede ser una función lineal, polinomial, de base radial o sigmoide, en lo sucesivo se utilizará la nomenclatura **SMO** para referirse a este clasificador ya que en la plataforma WEKA se le conoce con este nombre (Cortes, *et al.*, 1995).

Logistic: este algoritmo es la regresión logística, la cual es una técnica estadística de aprendizaje automático. Toma como entradas valores reales y hace una predicción sobre la probabilidad de que la entrada pertenezca a una clase determinada. Esta probabilidad es calculada con base en una función sigmoidea, involucrando a la función exponencial para ello en lo sucesivo se utilizará la nomenclatura **RL** para referirse a este clasificador (Bootkrajang, *et al.*, 2014).

Multilayer Perceptron: el MLP es una red neuronal artificial formada por múltiples capas (layers), con cuyo diseño se intenta resolver problemas de clasificación con clases que no son linealmente separables. El MLP es considerado por la comunidad científica como un excelente clasificador de patrones. El MLP está formado principalmente por tres capas: la capa de entrada, la capa oculta y la capa de salida: En esta última capa se encuentran las neuronas cuyos valores de salida corresponden a la etiqueta de clase, en lo sucesivo se utilizará la nomenclatura **MLP** para referirse a este clasificador (Rosenblatt, 1958).

Árboles de decisión: este tipo de algoritmos de clasificación son de los más usados en tareas de clasificación de patrones. Los árboles de decisión son apreciados porque son explicables, están basados en la teoría de grafos y permiten ver de forma estructurada cómo se clasifican las instancias de un conjunto de datos. La estructura contiene un nodo raíz en la parte superior del árbol, y los nodos intermedios llamados hojas que corresponden a los atributos. Visualizando en la parte inferior a las clases, **J48** es el nombre que se da en WEKA a un tipo de árbol de decisión y en lo sucesivo se utilizará esta nomenclatura para referirse a él (Quinlan, 1990).

RandomTree: es un algoritmo de clasificación de patrones que consiste en la construcción de un árbol de decisión de manera aleatoria se utilizará la nomenclatura **RT** para referirse a este algoritmo (Kalmegh, 2015).

RandomForest: este clasificador consiste en un bosque aleatorio; es una combinación de árboles de decisión. Es decir que se generan múltiples árboles de manera aleatoria, y cada árbol, emite un voto unitario para la clase más popular, y de esa manera le es posible clasificar un patrón de entrada dado. Se usará la nomenclatura **RF** para referirse a él (Zhang, *et al.*, 2014).

IB1: este algoritmo es la versión que ofrece WEKA del clasificador 1-NN, el cual asigna a un patrón de prueba la clase a la que pertenece su vecino más cercano (nearest neighbor). El acrónimo IB proviene del inglés “Instance Based” (Haro-García, *et al.*, 2019).

IB3: este algoritmo es la versión que ofrece WEKA del clasificador 3-NN, el cual asigna a un patrón de prueba la clase que resulta por votación en los tres vecinos más cercanos.

LM- τ [9]: La *Lernmatrix* propuesta por Karl Steinbuch (Steinbuch, 1961) desarrollada en 1961 es el primer modelo de memorias asociativas conocido para la clasificación de patrones, sin embargo, el desempeño mostrado por este clasificador resulta poco competitivo si se compara con los algoritmos antes mencionados, sin embargo en un estudio realizado en 2020 (Velázquez-Rodríguez *et al.*, 2020), se propone realizar una modificación a las generalidades con las que trabaja el algoritmo original, respetando las base en las que se fundamenta. Mediante dos transformaciones hechas a los datos de entrada, que son Johnson-Möbius y Tau 9, se logra convertir cualquier número flotante a binario y hace que los patrones de entrada tengan características distintivas para el proceso de la clasificación. Este clasificador no es parte de WEKA por lo que fue implementado en el lenguaje de programación Python para evaluar su desempeño.

Consta de dos fases, la primera fase de entrenamiento o aprendizaje consta de entrenar una memoria M conocida como matriz bidimensional de entrenada, y se hace con patrones binarios de entrada o vectores unitarios $X^\mu \in A^n$, $A = \{0,1\}$, generando como salida $y^\mu \in A^m$ el cual corresponde a un número de clases distintas m , además se cumple que cada valor correspondiente de m_{ij} de M de la Lernmatrix tiene un valor inicial de 0, y de acuerdo a (1) se actualiza siguiendo la regla $m_{ij} + \Delta m_{ij}$ (Uriarte-Arcia *et al.* 2014) donde:

$$\Delta m_{ij} = \begin{cases} +\varepsilon & \text{si } y_i^\mu = 1 = x_j^\mu \\ -\varepsilon & \text{si } y_i^\mu = 0 \text{ y } x_j^\mu = 1 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (1)$$

Se considera el valor de $\varepsilon = 1$.

La segunda fase, la de recuperación o recuerdo consiste en identificar las coordenadas del patrón de salida al que pertenece un patrón de entrada dado, es decir a qué clase pertenece $x^\omega \in A^n$, indicando las coordenadas de y^ω mediante expresión (2).

$$y_i^\omega = \begin{cases} 1 & \text{si } \sum_{i=1}^n m_{ij} x_i^\omega = \text{MAX} [\sum_{j=1}^n m_{hj} x_j^\omega] \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (2)$$

Para realizar las transformaciones de patrones requeridas por el algoritmo LM- τ [9], primero se realiza la transformación de Johnson-Möbius, colocando ceros y unos siguiendo las siguientes reglas:

Encontrar el valor mínimo del dataset de patrones y sumarlo a cada valor del dataset.

1. Truncar los decimales multiplicando por una potencia de diez adecuada.
2. Identificar el valor del dataset mayor y concatenar con unos y ceros siguiendo la ecuación: $e_m - e_j$ ceros con e_j unos, donde e_m es el elemento mayor del dataset.

Posteriormente se aplica la transformada 9 la cual consiste en concatenar con 0 y 1 en casi de encontrar un 0 en cada elemento del dataset y con 1 y 0 en caso de encontrar un 1, con la finalidad de hacer cada patrón más distinto uno de otro.

3.4 Reconocimiento de patrones

El reconocimiento de patrones es un área de las ciencias computacionales que tiene como objetivo, generar algoritmos que reconozcan situaciones cotidianas tal como lo hace el ser humano de manera automática (Lindberg, 2020), la información que describe a esas situaciones o eventos, está representada por patrones, tupas, vectores o matrices de datos, para que de esta manera los modelos generados sean capaces de reconocer un determinado evento, dentro del área de reconocimiento de patrones se llevan a cabo las tareas de clasificación de patrones, recuperación, regresión y agrupamiento. Para ello existen paradigmas de aprendizaje, el supervisado, el no supervisado, el semi supervisado y el aprendizaje por refuerzo.

En este trabajo se utilizará el paradigma de aprendizaje supervisado, en el cual se realizan únicamente dos tareas: clasificación o entrenamiento y recuperación o aprendizaje. En este tipo de aprendizaje un experto proporciona una etiqueta a un patrón, en un conjunto de datos de entrenamiento, y el objetivo de los algoritmos es clasificar patrón de entrada válido dado, después de haber sido entrenado.

3.5 Conjunto de datos

Los patrones que se utilizan para el aprendizaje y la clasificación suelen ser representados en matrices de datos. Esta representación de los datos es conocida como dataset, o conjunto de datos. Dentro del dataset representado como una tabla, (ver tabla 1), se encuentran filas y columnas, las filas representan las instancias o patrones, para este ejemplo se muestran registros médicos, y cada renglón o patrón es el registro completo de un paciente. Las columnas del dataset representan a los atributos, que son las características que describen el banco de datos, lo cual representa a las características que describen a los patrones, en este caso son características de paciente como: Sexo, edad, dolor de pecho, colesterol, entre otras. en la última columna de la derecha, también llamada columna objetivo, se muestran las clases, las cuales describen lo que se está buscando clasificar, para este caso se consideran dos clases: enfermo o sano.

Tabla 1 Banco de datos

Atributos					
Edad	Sexo	Dolor_pecho	Colesterol	...	Clases
63	1	3	233	...	1
37	1	2	255	...	1
.
.
.
60			282	...	0

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

En esta investigación, se analizarán conjuntos de datos de dos clases, en los que se observa que el número de patrones pertenecientes a una clase superan a los de la otra clase, a este fenómeno se le conoce como desbalanceo de clases, para conocer el índice de desbalance (en inglés Imbalance Ratio o IR) de un dataset se utiliza (3).

$$IR = \frac{\text{Clase mayoritaria}}{\text{Clase minoritaria}} \quad (3)$$

Si $IR > 1.5$, se considera que el dataset está desbalanceado.

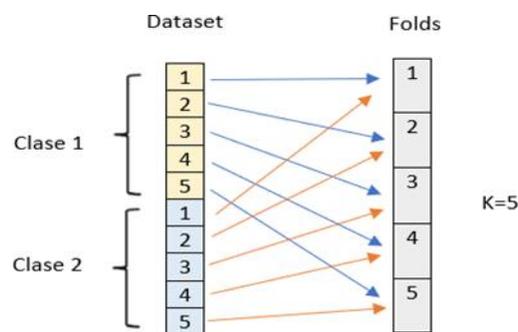
Es importante mencionar que existen repositorios de conjuntos de datos, que sirven como fuente de consulta, para la realización de investigaciones relacionadas al reconocimiento de patrones, los repositorios más sobresalientes son: el repositorio de aprendizaje automático de Irvine, <http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets.php> el cual, fue puesto a disposición de los grupos de investigación por la Universidad de California en Irvine de Estados Unidos. Además, se encuentra el repositorio de KEEL <https://sci2s.ugr.es/keel/datasets.php>, puesto a disposición para los grupos de investigación por la Universidad de Granada, en España.

3.6 Método de validación

Como se mencionó anteriormente un algoritmo de clasificación realiza dos tareas primordiales, el aprendizaje o recuperación y la clasificación. Para realizar estos procesos se utiliza el dataset, el cual se divide en dos subconjuntos de datos, un subconjunto para pruebas y otro para aprendizaje.

Esta división en subconjuntos se obtiene a partir de un método de validación, para esta investigación se utiliza el método de validación llamado k-fold cross-validation estratificado con $k=5$, el cual es el método de validación recomendado para datasets con un desbalanceo de clases (Lindberg, 2020). Este método consiste en dividir el dataset en 5 subconjuntos o folds, asegurándose de que todas las clases estén representadas en cada fold como muestra la figura 1 en la que se representa la división de un dataset con 2 clases.

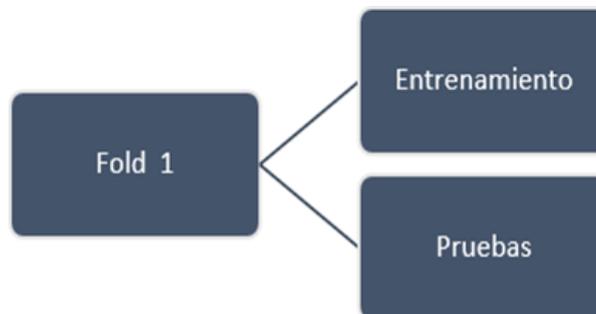
Figura 1 5-fold cross-validation



Fuente: Elaboración propia agosto 2020

Para los conjuntos de datos desbalanceados se recomienda utilizar una variante del método de validación 5-fold cross-validation, el cual consiste en dividir cada fold en dos conjuntos de datos, uno para entrenamiento y otro para pruebas, como muestra la figura 2.

Figura 2 División de fold.



Fuente: Elaboración propia agosto 2020

Realizando un total de cinco iteraciones, una para cada fold, este método es llamado 5×2 cross-validation.

3.7 Métricas de rendimiento

Ahora que se describió cómo se hace el entrenamiento y la clasificación para un algoritmo, se debe de explicar cómo se evalúa el rendimiento del algoritmo, es decir que tan bueno es clasificando los patrones de prueba, de cada iteración que se hace, para ello se utiliza la matriz de confusión que se muestra en la figura 4, la cual muestra cómo ha realizado la clasificación de patrones.

Figura 4 Matriz de confusión

		Predicción	
		Positivos	Negativos
Observación	Positivos	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)
	Negativos	Falsos Positivos (FP)	Verdaderos Negativos (VN)

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

En donde:

VP = Verdaderos positivos: Muestra la cantidad de patrones positivos clasificados correctamente como positivos.

VN = Verdaderos negativos: Muestra la cantidad de patrones negativos clasificados correctamente como negativos.

FN = Falsos negativos: Muestra la cantidad de patrones positivos clasificados como negativos.

FP = Falsos positivos: Muestra la cantidad de patrones negativos clasificados como positivos.

De la matriz de confusión se obtienen las métricas de rendimiento, como la exactitud (en inglés accuracy), que se calcula como sigue:

$$\textit{Exactitud} = \frac{VP+VN}{VP+FP+VN+FN} \quad (4)$$

La cual muestra el porcentaje de patrones clasificados correctamente por el clasificador, respecto al total de patrones clasificados.

La sensibilidad (en inglés sensibility) la cual se calcula como sigue:

$$\textit{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN} \quad (5)$$

La cual muestra el porcentaje de patrones positivos clasificados correctamente como positivos. La especificidad (en inglés especificity), la cual se calcula con la siguiente ecuación:

$$\textit{Especificidad} = \frac{VN}{VN+FP} \quad (6)$$

Esta métrica muestra el porcentaje de patrones clasificados correctamente como negativos por el clasificador. Para un dataset con $IR > 1.5$, la métrica de exactitud, no se toma como válida, debido a que el algoritmo tiende a favorecer a la clase mayoritaria en la clasificación, por lo que se sugiere utilizar la métrica de exactitud balanceada (en inglés Balanced Accuracy o BA) y se calcula como sigue:

$$\textit{BA} = \frac{\textit{Sensibilidad} + \textit{Especificidad}}{2} \quad (7)$$

Ahora que se conocen las métricas de rendimiento para evaluar a un algoritmo de clasificación, es importante mencionar que ningún clasificador obtendrá en todos los datasets posibles un 100 % de patrones clasificados correctamente, debido a la existencia del teorema de No-Free-Lunch, el cual fue propuesto en un principio para problemas de optimización (Wolpert, 1997), y posteriormente adaptado para el área de reconocimiento de patrones, específicamente para la clasificación, mencionando que el mejor clasificador no existe, ya que no es posible encontrar un clasificador que no cometa errores, y este teorema es válido para todos los algoritmos de clasificación (Adam *et al.*, 2019).

3.8 Bancos de datos

En esta sección se muestra una breve descripción de los bancos de datos utilizados para la clasificación de patrones, obtenidos de los repositorios UCI (Frank & Asuncion, 2010) y KEEL (Alcalá-Fdez *et al.*, 2011) con algoritmos inteligentes mencionados anteriormente, para bancos de datos médicos que toman como base a (León *et al.*, 2020b) y la publicación de aplicación del modelo realizada en (León *et al.*, 2020a) incluyendo un análisis para bancos de datos financieros.

El conjunto de datos **qualitative bankruptcy** perteneciente al repositorio de UCI, muestra 250 patrones descritos por 6 atributos correspondientes a parámetros cualitativos en quiebra distribuidos en dos clases quiebra denotado por B y no-quiebra denotado por NB, obtenidas del análisis de bases de datos financieras utilizadas en enfoques cuantitativos referentes a la estabilidad financiera y la tendencia de las mismas (Kim & Han, n.d.) se usará la nomenclatura **qbank**, para referirse a este banco de datos.

Wisconsin: este banco de datos fue donado al repositorio UCI por el Dr. William H. Wolberg del Hospital de la Universidad de Wisconsin. El datset contiene información de casos clínicos de pacientes con cáncer de mama que se sometieron a cirugía por dicho padecimiento; consta de 9 atributos, y un total de 683 patrones distribuidos en dos clases: tumores benignos y tumores malignos, con la finalidad de identificar patrones a pacientes sanos y enfermos, se usará la nomenclatura **wsc**, para referirse a este banco de datos.

El banco de datos New Thyroid, donado al repositorio UCI por Stefan Aberhard de la Universidad James Cook, en Australia. Contiene información de pacientes que padecen de problemas relacionados a la glándula tiroides; consta de 5 atributos numéricos y un total de 215 patrones. Las tres clases de la función tiroidea son: normal, hipertiroidismo e hipotiroidismo. Tomando como base el banco de datos New Thyroid, KEEL generó 2 bancos de datos de dos clases:

new-thyroid1: las dos clases son hipertiroidismo y el resto de los 215 patrones, se usará la nomenclatura **nwt1**, para referirse a este banco de datos.

new-thyroid2: las dos clases son hipotiroidismo y el resto de los 215 patrones, se usará la nomenclatura **nwt1**, para referirse a este banco de datos.

Haberman: este banco de datos contiene casos de un estudio realizado entre 1958 y 1970 en el Hospital Billings de la Universidad de Chicago sobre la supervivencia de pacientes que se habían sometido a cirugía por cáncer de mama; consta de 3 atributos numéricos, y un total de 306 patrones distribuidos en dos clases: sobrevivió 5 años o más después de la cirugía (clase 1), o el paciente murió dentro de 5 años posterior a la cirugía (clase 2) se usará la nomenclatura **hbrm**, para referirse a este banco de datos.

Spectfheart: este banco de datos describe el diagnóstico de imágenes de tomografía computarizada SPECT, con el propósito de detectar anomalías cardiacas; consta de 44 atributos numéricos, y un total de 267 patrones distribuidos en dos clases: normal o anormal, el cual tiene como objetivo diagnosticar problemas en superficies de arterias, se usará la nomenclatura **spec**, para referirse a este banco de datos.

South German Credit: es un conjunto de datos del repositorio de UCI que cuenta con un total de 1000 patrones de datos, que describen a patrones crediticios alemanes de Statlog, para identificar el riesgo financiero, este conjunto de datos contiene un total de 20 atributos numéricos distribuidos en 2 clases, cero para malo (riesgo) y 1 para bueno (sin riesgo), se usará la nomenclatura **sgc**, para referirse a este banco de datos.

Se puede observar en la Tabla 2 un resumen de las características de los bancos de datos descritos previamente. En cada caso, se especifica el nombre del banco de datos, el número de atributos de que está formado cada patrón, el número de patrones que contiene el banco de datos y, finalmente, el número de clases en que se distribuyen todos los patrones de ese banco de datos.

Tabla 1 Bancos de datos

Banco	Atributos	Patrones	Clases
Qualitative bankruptcy	6	250	2
South German Credit	20	1000	2
Wisconsin	9	683	2
newt-thyroid1	5	215	2
newt-thyroid2	5	215	2
Haberman	3	306	2
Spectfheart	44	267	2

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

3.9 Especificaciones del equipo

Para la implementación del algoritmo LM- τ [9] el cual fue programado en Python, se utilizó una computadora personal marca Dell, modelo E6430, con un procesador Intel Core I5-3210U a 2.5GHz, una memoria RAM de 8 GB, y un sistema operativo Windows 10.

4. Resultados

En esta sección se presenta a manera de ejemplo el cómo se forma la matriz de confusión de la LM- τ [9] dado que este algoritmo no se encuentra en Weka. Se usó el banco de datos de Wisconsin con un conjunto de 137 patrones a ser clasificados, de los cuales 90 son negativos y 47 positivos. Además, se mostrarán los resultados de los experimentos, usando el método de validación 5-fold-cross-validation y **BA** como métrica de desempeño de los 10 clasificadores. Para determinar el desempeño de los 10 clasificadores se tomó como métrica la expresión (7), que es la **Exactitud Balanceada**.

La Tabla 2 muestra la clasificación de los 137 patrones tomados del banco de datos de Wisconsin. Se observa que la LM- τ [9] clasificó 43 patrones de 47 como verdaderos positivos y clasificó 89 verdaderos negativos de 90. Generando una Exactitud del 96% en la clasificación. Además, la Tabla 2 muestra la Sensibilidad, la Especificidad y La Exactitud Balanceada que se calcularon con las expresiones (5), (6) y (7). Pero sólo se toma la **BA** como discriminante de comparación con los otros 9 algoritmos. En Weka también se genera la matriz de confusión del algoritmo que está clasificando y se toma la **BA** obtenida para compararse con los demás algoritmos.

Tabla 2 Matriz de confusión de la LM- τ [9]

	Base de datos Wisconsin	
	Verdaderos Positivos	Verdaderos Negativos
positivos	43	4
negativos	1	89
Exactitud	0,96350365	
Sensibilidad	0,977272727	
Especificidad	0,988888889	
Sensibilidad Balanceada	0,983080808	

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos al aplicar los 10 algoritmos de clasificación descritos en la sección 5, a los 4 bancos de datos médicos descritos. Todos los resultados representan el valor de la **BA** con dos decimales. Se puede observar el desempeño obtenido por los clasificadores, mostrando en negritas a aquellos que obtuvieron el puntaje más alto para **BA**, además, se observa que el clasificador **LM- τ [9]** obtuvo buenos resultados con un 0.99 para **nwt1** y **ntw2**. **SMO** obtuvo 0.96 para **wsc**, **IB1** obtuvo 0.64 para **hbrm** y **NB** obtuvo 0.77 para **spec**. Los algoritmos mencionados anteriormente son los que tuvieron los mejores porcentajes de clasificación en alguna de los 5 bancos de datos médicos. Se observa que a excepción del **SMO** en los bancos de datos **nwt1** y **nwt2** su desempeño difiere significativamente del resto de los demás clasificadores. Los resultados de clasificación hacen ver que, aunque algunos algoritmos obtienen porcentajes más altos que otros los resultados son muy competidos que no hay una ventaja clara de uno sobre otro.

Con respecto a los bancos de datos **hbrm** y **espec** aunque los clasificadores tienen porcentajes de recuperación muy aproximados los resultados son bastante malos y esto queda evidente al comparar los porcentajes de estos dos bancos con los bancos de datos **wsc**, **nwt1** y **nwt2**. Se concluye que los 10 algoritmos son eficientes en tan solo 3 de los 5 bancos de datos.

Tabla 3 Resultados de bancos de datos médicos

Bancos de datos médicos					
Algoritmos	wsc	nwt1	nwt2	hbrm	spec
NB	0.96	0.98	0.98	0.57	0.77
SMO	0.97	0.77	0.75	0.50	0.50
LR	0.96	0.96	0.96	0.54	0.62
MLP	0.95	0.95	0.95	0.58	0.66
J48	0.94	0.94	0.94	0.57	0.60
RT	0.92	0.98	0.91	0.58	0.65
RF	0.96	0.95	0.92	0.55	0.60
IB1	0.94	0.97	0.98	0.64	0.59
IB3	0.96	0.96	0.92	0.55	0.58
LM-t[9]	0.96	0.99	0.99	0.52	0.62

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

La Tabla 4 muestra los resultados obtenidos al aplicar los 10 algoritmos en los 2 bancos de datos financieros. **IB1** obtiene 1, es decir el 100% de clasificación correcta de patrones, pero este resultado no es real, esto es considerado un error según lo afirma el teorema de No-Free Lunch (Wolpert, 1997) que menciona que no existe un clasificador que no cometa errores, el resultado observado se debe al desbalanceo de clase, lo que implica que el clasificador **IB1** solo es capaz de clasificar a la clase mayoritaria del banco de datos. Es interesante ver que no existe un clasificador ideal dado que el balanceo de las clases favorece a un resultado perfecto. Por otro lado, los restantes algoritmos, a excepción del **J48** y **RT**, obtuvieron 0.99. Se puede deducir que, para este banco de datos, prácticamente 9 algoritmos son confiables en la clasificación de patrones financieros porque tiene al menos 0.98 en la clasificación correcta de patrones. Por el lado del banco de datos **sgc** la mejor clasificación la tienen los algoritmos **LM-t[9]** y **RF** con 0.68 de clasificación correcta. Los algoritmos **NB**, **SMO**, **LR**, **J48** obtuvieron en la clasificación correcta de patrones el 0.67. El **IB3** obtuvo 0.64 y el **RT** e **IB1** obtuvieron 0.62. El que tuvo peor desempeño fue el **MPL** con 0. Para este banco de datos se observan diferencias significativas entre algoritmos. Aunque 6 algoritmos obtienen al menos el 0.68 en la clasificación correcta de patrones para el **sgc** los resultados son malos. Al comparar el rendimiento de los 10 algoritmos obtenidos en el **sgc** con **qbank**, se evidencia este hecho.

Tabla 4 Resultados de bancos de datos financieros

Banco de datos financieros		
Algoritmos	qbank	sgc
NB	0.99	0.67
SMO	0.99	0.67
LR	0.99	0.67
MLP	0.99	0.00
J48	0.98	0.67
RT	0.98	0.62
RF	0.99	0.68
IB1	1	0.62
IB3	0.99	0.64
LM-t[9]	0.99	0.68

Fuente: Elaboración propia agosto 2020

Los 10 algoritmos analizados muestran ser competitivos entre ellos, pero lo que es una realidad es que, en los bancos de datos, **hbrm**, **spec** y **sgc**, los porcentajes de clasificación son muy malos. En diagnósticos médicos y financieros se debe garantizar que éstos se aproximen al 100% por razones obvias. Esta aseveración hace ver que los 10 algoritmos en los 3 bancos de datos mencionados anteriormente no sirven. Para aplicar estos algoritmos en estos bancos de datos es necesario analizar si los bancos de datos están correctamente conformados. Sin embargo, en los 4 bancos de datos restantes los 10 algoritmos resultaron ser clasificadores confiables.

Como dato adicional a los resultados mostrados anteriormente, es importante destacar que en (Velázquez-Rodríguez *et al.*, 2020) se muestra una tabla comparativa de rendimiento del reciente algoritmo LM- τ [9] con bancos de datos diversos mostrando resultados donde supera a algunos algoritmos de clasificación que se incluyeron en este trabajo y donde no quedo en el primer lugar en la recuperación queda muy cerca de los algoritmos que lo superaron. Este dato es importante debido a que el presente trabajo confirma que la LM- τ [9] puede ser una opción confiable en la clasificación de patrones médicos y financieros.

5. Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Politécnica de Pachuca y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) bajo el número de becario 927575 y 928413, al SNI - Sistema Nacional de Investigadores por su apoyo en la realización del presente trabajo de investigación.

6. Conclusiones

El hecho que el presente trabajo se haya centrado en patrones médicos y financieros aporta al trabajo original de (Velázquez-Rodríguez *et al.*, 2020). Si bien es cierto los algoritmos aplicados en los bancos de datos usados generaron resultados muy parecidos a la LM- τ [9] que tienen sus ventajas y desventajas, así como los algoritmos usados aquí las tienen. Los resultados obtenidos hacen que surja la pregunta ¿Qué clasificador usar en patrones médicos o financieros? El presente trabajo le proporciona al lector los elementos necesarios para que él decida qué clasificador es mejor.

En la introducción se plantearon algunas preguntas y estas fueron: si una persona pudiera saber si tiene un padecimiento crónico degenerativo antes siquiera comience a manifestarse ¿Qué decisión tomaría? y si supiera una persona cómo determinar si existe riesgo financiero con su dinero ¿Cómo lo manejaría? La respuesta es que tomaría la mejor decisión para su bienestar basado en un análisis serio y confiable de la información. En este tenor, los datos usados, son datos reales que han sido tomados de los repositorios de KEEL y UCI, por lo que se asegura que los resultados obtenidos en esta investigación son confiables. Se analizaron dos ámbitos, enfermedades y quiebras financieras. Fueron 7 bancos de datos usados: wsc, nwt1, nwt2, hbrm, spec, qbank y sgc que fueron clasificados usando el método del 5-fold-cross-validation con los siguientes algoritmos: NB, SMO, LR, MLP, J48, RT, RF, IB1, IB3 y LM- τ [9]. Los resultados muestran que el lector tendrá elementos necesarios para decidir qué clasificadores son útiles para el desarrollo de herramientas en el área médica y de finanzas para la predicción de eventos sea en salud o en el área de finanzas. Es natural pensar que toda vía hay un tramo que recorrer en análisis de comportamientos en estas áreas, pero estos resultados dan una perspectiva interesante para la elección de un clasificador que coadyuve al desarrollo de herramientas inteligentes en el rubro que se analizaron.

7. Referencias

- Abdar, M., Zomorodi-Moghadam, M., Das, R., & Ting, I. H. (2017). Performance analysis of classification algorithms on early detection of liver disease. *Expert Systems with Applications*, 67, 239-251.
- Adam, S. P., Alexandropoulos, S. A. N., Pardalos, P. M., & Vrahatis, M. N. (2019). No free lunch theorem: a review. In *Approximation and Optimization* (pp. 57-82). Springer, Cham.
- Al Bataineh, M., & Al-qudah, Z. (2017). A novel gene identification algorithm with Bayesian classification. *Biomedical Signal Processing and Control*, 31, 6-15.
- Berral-García, J. L. (2016, July). A quick view on current techniques and machine learning algorithms for big data analytics. In *2016 18th international conference on transparent optical networks (ICTON)* (pp. 1-4). IEEE.
- Bhargavi, P., & Jyothi, S. (2009). Applying naive bayes data mining technique for classification of agricultural land soils. *International journal of computer science and network security*, 9(8), 117-122.

- Bootkrajang, J., & Kabán, A. (2014). Learning kernel logistic regression in the presence of class label noise. *Pattern Recognition*, 47(11), 3641-3655.
- Chang, C. C., Cheng, C. S., & Huang, Y. S. (2006). A Web-Based Decision Support System for Chronic Diseases. *J. UCS*, 12(1), 115-125.
- Chen, H. L., Yang, B., Wang, G., Liu, J., Chen, Y. D., & Liu, D. Y. (2012). A three-stage expert system based on support vector machines for thyroid disease diagnosis. *Journal of medical systems*, 36(3), 1953-1963.
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine learning*, 20(3), 273-297.
- Dheeba, J., Singh, N. A., & Selvi, S. T. (2014). Computer-aided detection of breast cancer on mammograms: A swarm intelligence optimized wavelet neural network approach. *Journal of biomedical informatics*, 49, 45-52.
- Golub, T. R., Slonim, D. K., Tamayo, P., Huard, C., Gaasenbeek, M., Mesirov, J. P., ... & Bloomfield, C. D. (1999). Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by geneexpression monitoring. *science*, 286(5439), 531-537.
- Golub, T. R., Slonim, D. K., Tamayo, P., Huard, C., Gaasenbeek, M., Mesirov, J. P., ... & Bloomfield, C. D. (1999). Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *science*, 286(5439), 531-537.
- González-Patiño, D., Villuendas-Rey, Y., Argüelles-Cruz, A. J., & Karray, F. (2019). A novel bio-inspired method for early diagnosis of breast cancer through mammographic image analysis. *Applied Sciences*, 9(21), 4492.
- Guidi, G., Maffei, N., Vecchi, C., Gottardi, G., Ciarmatori, A., Mistretta, G. M., ... & Costi, T. (2017). Expert system classifier for adaptive radiation therapy in prostate cancer. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 40(2), 337-348.
- Haro-García, A., Cerruela-García, G., & García-Pedrajas, N. (2019). Instance selection based on boosting for instance-based learners. *Pattern Recognition*, 96, 106959.
- Kalmegh, S. (2015). Analysis of weka data mining algorithm reptree, simple cart and randomtree for classification of indian news. *International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology*, 2(2), 438-446.
- Kim, M. J., & Han, I. (2003). The discovery of experts' decision rules from qualitative bankruptcy data using genetic algorithms. *Expert Systems with Applications*, 25(4), 637-646.
- Kurgan, L. A., Cios, K. J., Tadeusiewicz, R., Ogiela, M., & Goodenday, L. S. (2001). Knowledge discovery approach to automated cardiac SPECT diagnosis. *Artificial intelligence in medicine*, 23(2), 149-169.
- León, P. R., Salgado Ramírez, J. C., & Luis Velázquez Rodríguez, J. (2020). Application of the Lernmatrix tau[9] to the classification of patterns in medical datasets. *International Journal of Advanced Trends in Computer Science and Engineering*, 9, 8488–8497.
- Lindberg, A. (2020). Developing theory through integrating human and machine pattern recognition. *Journal of the Association for Information Systems*, 21(1), 7.
- López, V., Fernández, A., García, S., Palade, V., & Herrera, F. (2013). An insight into classification with imbalanced data: Empirical results and current trends on using data intrinsic characteristics. *Information sciences*, 250, 113-141.

- Mungle, T., Tewary, S., Arun, I., Basak, B., Agarwal, S., Ahmed, R., ... & Chakraborty, C. (2017). Automated characterization and counting of Ki-67 protein for breast cancer prognosis: A quantitative immunohistochemistry approach. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 139, 149-161.
- Padmavathy, T. V., Vimalkumar, M. N., & Bhargava, D. S. (2019). Adaptive clustering based breast cancer detection with ANFIS classifier using mammographic images. *Cluster Computing*, 22(6), 13975-13984.
- Patel, H., & Thakur, G. S. (2017). Improved fuzzy-optimally weighted nearest neighbor strategy to classify imbalanced data. *Int J Intell Eng Syst*, 10, 156-162.
- Peng, Y., Wang, G., Kou, G., & Shi, Y. (2011). An empirical study of classification algorithm evaluation for financial risk prediction. *Applied Soft Computing*, 11(2), 2906-2915.
- Polat, H., Mehr, H. D., & Cetin, A. (2017). Diagnosis of chronic kidney disease based on support vector machine by feature selection methods. *Journal of medical systems*, 41(4), 55.
- Quinlan, J. R. (1990). Decision trees and decision-making. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 20(2), 339-346.
- Raymer, M. L., Doom, T. E., Kuhn, L. A., & Punch, W. F. (2003). Knowledge discovery in medical and biological datasets using a hybrid Bayes classifier/evolutionary algorithm. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, 33(5), 802-813.
- Reyes León, P., Salgado Ramírez, J. C., & Velázquez Rodríguez, J. L. (2020). Pre-Diagnosis of Chronic Diseases by the Application of Computational Intelligence Models. *Computación y Sistemas*, 24(3).
- Schein, A. I., & Ungar, L. (2004). A-optimality for active learning of logistic regression classifiers.
- Soni, R., Kumar, B., & Chand, S. (2019). Optimal feature and classifier selection for text region classification in natural scene images using Weka tool. *Multimedia Tools and Applications*, 78(22), 31757-31791.
- Steinbuch, K. (1961). Die lernmatrix. *Kybernetik*, vol. 1, no 1, p. 36-45. Springer.
- Uriarte-Arcia, A. V., López-Yáñez, I., & Yáñez-Márquez, C. (2014). One-hot vector hybrid associative classifier for medical data classification. *PloS one*, 9(4), e95715.
- Velázquez-Rodríguez, J. L., Villuendas-Rey, Y., Camacho-Nieto, O., & Yáñez-Márquez, C. (2020). A Novel and Simple Mathematical Transform Improves the Performance of Lernmatrix in Pattern Classification. *Mathematics*, 8(5), 732.
- Villuendas-Rey, Y., Alanis-Tamez, M. D., Rey-Benguría, C., Yáñez-Márquez, C., & Nieto, O. C. (2018). Medical Diagnosis of Chronic Diseases Based on a Novel Computational Intelligence Algorithm. *J. UCS*, 24(6), 775-796.
- Vyas, R., Bapat, S., Goel, P., Karthikeyan, M., Tambe, S. S., & Kulkarni, B. D. (2016). Application of Genetic Programming (GP) formalism for building disease predictive models from protein-protein interactions (PPI) data. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 15(1), 27-37.
- Wolpert, D. H., & Macready, W. G. (1997). No Free Lunch Theorems for Optimization *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*. E997.
- Zhang, L., & Suganthan, P. N. (2014). Random forests with ensemble of feature spaces. *Pattern Recognition*, 47(10), 3429-3437.

Diseño de una estrategia de control de la dinámica de un papalote en un espacio esférico con radio variable

Design of a strategy to control the dynamics of a kite in a spherical space with variable radius

MENESES-ANGELES Aridelci†, BENÍTEZ-MORALES José Gerardo*, HERNÁNDEZ-PÉREZ, Javier y ZAMORA-CAMPOS, Luis Alberto

ID 1^{er} Autor: *Aridelci, Meneses-Angeles* / CVU CONACYT ID: 929067, Becario-PNPC: 724298

ID 1^{er} Coautor: *José Gerardo, Benítez-Morales* / ORC ID: 0000-0002-3294-8782, CVU CONACYT ID: 102390

ID 2^{do} Coautor: *Javier, Hernández-Pérez* / ORC ID: 0000-0003-0371-4255, CVU CONACYT ID: 320314

ID 3^{er} Coautor: *Luis Alberto, Zamora-Campos* / ORC ID: 0000-0002-8319-1388, CVU CONACYT ID: 180149

DOI: 10.35429/P.2020.4.89.106

A. Meneses, J. Benítez, J. Hernández y L. Zamora

Universidad Politécnica de Pachuca

*josegerardo@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

Abstract

One of the most important problems for humanity and biodiversity is pollution, due to the use of fuels based on fossil residues; for this reason, renewable energies such as solar, hydraulic, geothermal, biomass and wind energy are a solution to change old sources of energy. By focusing on wind energy, Airborne Wind Energy System (AWES) are new way of using the force of the wind. This article presents a non-linear control strategy for the dynamics of an AWE in kite configuration. The strategy is based on the static state feedback technique to build static regulators. In addition to this, a stability analysis is performed to compensate for disturbances. The evaluation of the control strategy is shown through numerical simulations.

Kite, Air carrier of energy, Static feedback of states

Introducción

En los últimos años, la humanidad tiene una convicción de cambiar las fuentes energéticas a base de combustibles fósiles hacia a las energías limpias y así salvaguardar la biodiversidad del planeta ante el cambio climático. Una alternativa para la generación de energía renovable son los sistemas de energía aerotransportada (AWE, Airborne Wind Energy System), los cuales aprovecha la energía cinética del viento para convertirla a energía eléctrica.

El primer estudio sobre la factibilidad de generar energía a partir de los AWE es presentado por Loyd (1980), él cual expone tres modos de vuelo: simple, cruzado y arrastre, para generar grandes cantidades de energía a partir de emplear papalotes. Los resultados muestran que el vuelo cruzado es la mejor opción para generar energía. El trabajo de Argotov (2009) realizan un análisis dinámico de los tres modos de vuelo para estimar la energía de salida de estos sistemas, mientras que Soto-Guerrero (2019) muestra un caso particular sobre la generación de energía para un papalote de 2 metros de envergadura.

La configuración de estos sistemas está constituida de forma general por una aeronave conectada a una estación de tierra por medio de cables. Las opciones de las aeronaves van desde configuraciones similares a los aviones, globos aerostáticos hasta las diferentes configuraciones de papalotes (Angeles-Meneses, 2020). La estación de tierra cuenta con uno o varios dinamos dependiendo de su configuración, y estos tienen dos propósitos: controlar el movimiento de papalote y generar la energía eléctrica. El funcionamiento del sistema está dividido en la fase de generación y la fase de consumo; la primera fase consiste en elevar al papalote, realizando formas de ochos, en esta parte el papalote mueve el eje de un dinamo con la intención de generar energía eléctrica. Cuando el cable ha alcanzado su máxima longitud, el dinamo se comporta como motor con el propósito de jalar al papalote hacia una posición inicial para comenzar nuevamente el ciclo (Canale, 2007). Estos sistemas tienen algunas ventajas sobre los aerogeneradores convencionales entre ellas están:

- La factibilidad de trasladarlo a distintos puntos ya que su estructura del papalote es flexible, esto propicia la oportunidad de poder almacenarlo fácilmente para su traslado.
- La elevación de vuelo puede alcanzar alturas superiores a los aerogeneradores convencionales; dando como resultado, que se aprovechen las grandes cantidades de viento de la atmósfera.

Las investigaciones sobre estos sistemas abordan los aspectos aerodinámicos de las aeronaves, la instrumentación del vehículo, configuración de la estación de tierra, la optimización del ciclo de funcionamiento del generador, la generación de continua y máxima de energía del sistema, y las técnicas de control para la trayectoria del papalote.

Al enfocarnos sobre las contribuciones reportados en la literatura con respecto a las técnicas de control para un aerotrasportador tipo papalote, el trabajo de Diehl (2004) propone emplear un control predictivo para modelos no lineales (NMPC, nonlinear model predictive control) para el seguimiento de la órbita de referencia periódica en forma de ocho; los resultados se muestran en simulación numérica. Esta técnica de control presenta los inconvenientes de depender de las variaciones del viento; por lo tanto, se añadan ciertas restricciones y se modifica la técnica de control para incluir un esquema de iteración en tiempo real usando disparos múltiples directos (Ilzhöfer, 2007).

En los trabajos de Canale, (2010) y Fagiano (2011) emplean el control NMPC, con variaciones a la técnica de control con el fin de mejorar los tiempos de respuesta. Sin embargo, esta técnica de control conlleva a un gran gasto computacional.

Erhard (2013) presenta el diseño de control de vuelo que se basa en implementar una dirección precisa hacia los puntos deseados que permite un patrón de vuelo de ochos hacia abajo con un modelo basado en vientos cruzados, así mismo observan que para obtener un mayor beneficio de la recolección de energía el cometa debe tener entre los 200m a 800m ya que las mayores velocidades de viento se encuentran ahí.

Erhard (2015) describe las características básicas de control de vuelo del mismo modo se muestra un modelo que se utiliza para el diseño del controlador donde se justifica la dinámica principal con resultados de la identificación basada en numerosas pruebas.

Jehle (2014) introduce un marco cinemático para modelar y diseñar un controlador. El objetivo es una trayectoria en una esfera unitaria centrada en el punto de anclaje, basada en consideraciones geométricas. El controlador en cascada confirma que el funcionamiento autónomo del cometa de tracción en ciclos de bombeo es factible, pero el rendimiento del control es no óptimo ya que es afectado por retrasos de tiempo y de restricciones del actuador.

Erhard (2013) muestra una ley de control donde el diseño se basa en un modelo de dinámica de vuelo en tiempo real donde se realiza una reducción del sistema a una aproximación de un cuerpo rígido. Este proceso se divide en dos etapas en la reducción de estados y la identificación de modelo.

Bosch (2014) y De Groot (2011) emplean el mismo control de la bifurcación con diferencia de modelo y condiciones fisiológicas. Con la observación de la dinámica de un cometa en vuelo se sugiere la posibilidad de múltiples estados de equilibrio. Con la aplicación de la teoría de la bifurcación a un modelo simplificado de vuelo se confirma la existencia de una bifurcación de punto límite en el plano de velocidad del viento y ángulo de cuerda del cometa.

En Global wind report, Global wind energy council, 2017 se realiza un análisis dinámico de un cometa con una sola cuerda y de dos grados de libertad. Se estudia los estados de equilibrio del sistema y la estabilidad, valores propios con la teoría lineal. El sistema debe pasar por una bifurcación Hopf donde aparecen soluciones constantes. Considera las respuestas del cometa contra las ráfagas y desarrolla un control en lazo abierto para mantener una altitud de vuelo invariante en condiciones atmosféricas cambiantes.

Han (2018) consideran a la longitud del cable entre el papalote y la estación de tierra como constante. La estrategia de control se basa en una configuración de cascada, el control de rumbo es por medio un control PID, mientras que otro control dirige alternativamente el cometa hacia los puntos destino.

Dief y colaboradores (2018) emplean un modelo de segundo orden en tiempo discreto para representar la dinámica, y con base a este, desarrollan una identificación de parámetros mediante la estimación de mínimos cuadrados. La estabilidad del sistema es lograda por medio de un control difuso basado en los conceptos de Mamdani.

Alvarez-Gallegos (2019) presenta el diseño de un controlador basado en la técnica de modos deslizantes empleando un modelo simplificado de la dinámica. El controlador es robusto ante incertidumbres del modelo y perturbaciones en las velocidades del viento. Los resultados son mostrados mediante simulaciones numéricas. Por otro lado, Bari (2020) emplea también la técnica de modos deslizantes empleando un modelo de primer orden considerando el ángulo de rumbo y un ángulo de elevación.

El trabajo de Dief y colaboradores (2020) realizan una identificación de parámetros del papalote usando el algoritmo Placketts, el modelo dinámico es simplificado con el propósito de representar su dinámica mediante funciones de transferencia de segundo orden en tiempo discreto. Los autores emplean un control adaptable para ajustar las ganancias y colocar los polos de tal manera que se garantice la estabilidad del sistema.

Con base a lo expuesto en la literatura, la mayoría de los trabajos realizan una simplificación del sistema ya sea al considerar a la distancia entre la estación de tierra y el papalote como una constante Diehl (2004), Izhöfer (2007), Canale (2010); en algunos otros casos, la dinámica es simplificada a través de un sistema de segundo orden Dief (2020), Bari (2020). Además, algunos de estos algoritmos requieren un gasto computacional alto Canale (2010), Fagiano (2011). El presente trabajo muestra el diseño de una estrategia de control que considera a la distancia entre la estación de tierra y el papalote como una variable. La estrategia de control está basada en la técnica de retroalimentación de estados estático, garantizando la convergencia hacia un punto de referencia ante perturbaciones de tipos constante. Los resultados son mostrados mediante simulaciones numéricas.

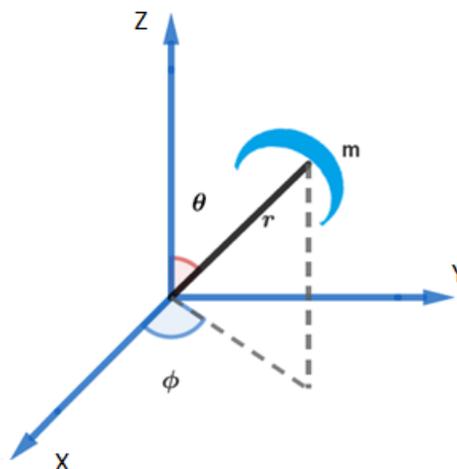
El resto del presente artículo es organizado de la siguiente forma. La sección del modelado expone la obtención del modelo dinámico. La sección del diseño de control describe el desarrollo de la estrategia de control basada en la retroalimentación estática de estados. Los resultados de la estrategia de control son mostrados en la sección de simulaciones numéricas. Finalmente se presentan las conclusiones.

Modelo dinámico de un papalote restringido a un espacio esférico con radio variable

El comportamiento dinámico del papalote es descrito, en un espacio tridimensional, a través de su posición, velocidad y aceleración respecto a un marco de referencia inercial, $X^I = [X, Y, Z]$, donde el eje X está alineado en dirección del viento nominal, la dirección del eje Z es perpendicular al plano de la superficie de la tierra, el eje Y es ortogonal al plano formado por X y Z .

Anteriormente se mencionó que el papalote está acoplado a una estación de tierra por medio de cables, esto permite describir su posición al emplear las coordenadas esféricas, $\Phi = [\theta, \phi, r]$, donde r es la distancia entre el papalote y la estación de tierra, θ es el ángulo polar o colatitud y ϕ es el ángulo Azimutal (véase fig. 1).

Figura 1 Sistema de coordenadas del papalote



La posición del centro geométrico del papalote es expresada con respecto al marco de referencia inercial por (Diehl, 2001).

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r \sin \theta \cos \phi \\ r \sin \theta \sin \phi \\ r \cos \theta \end{bmatrix},$$

donde x, y y z son las posiciones con respecto al marco de referencia inercial. A partir de estas posiciones se determina la energía cinética dada por

$$T = \frac{1}{2} m (\dot{r}^2 \sin^2(\theta) + r^2 \dot{\theta}^2 + \dot{r}^2),$$

mientras que la energía potencial, medida con respecto al plano formado por los ejes X y Y , está dada por

$$V = mgr \cos \theta,$$

La función lagrangiana del sistema está dado por

$$L(\theta, \dot{\theta}, \phi, \dot{\phi}, r, \dot{r}) = T - V = \frac{1}{2} m(r^2 \dot{\phi}^2 \sin^2(\theta) + r^2 \dot{\theta}^2 + \dot{r}^2) - mgr \cos \theta.$$

Al aplicar las ecuaciones de Euler Lagrange, conduce directamente a las ecuaciones dinámicas del sistema

$$\begin{aligned} mr^2 \ddot{\theta} + 2mr\dot{r}\dot{\theta} - mr^2 \sin \theta \cos \theta \dot{\phi}^2 - mgr \sin \theta &= \tau_1, \\ mr^2 \sin^2(\theta) \ddot{\phi} + 2mr^2 \sin \theta \cos \theta \dot{\theta} \dot{\phi} + 2mr \sin^2(\theta) \dot{r} \dot{\phi} &= \tau_2, \\ m\ddot{r} - mr\dot{\theta}^2 - mr \sin^2(\theta) \dot{\phi}^2 + mg \cos \theta &= F, \end{aligned} \quad (1)$$

donde τ_1, τ_2 son los pares de entrada y F es la fuerza de entrada.

Diseño de la estrategia de control

En esta sección se expone una estrategia de control basada en la retroalimentación estática para la dinámica del papalote con la finalidad de estabilizar su dinámica y lograr un seguimiento de trayectorias. Por lo tanto, se propone realizar un cambio de coordenadas de la forma $x_1 = \theta, x_2 = \dot{\theta}, x_3 = \phi, x_4 = \dot{\phi}, x_5 = r, x_6 = \dot{r}$, $u_1 = \tau_1, u_2 = \tau_2$ y $u_3 = F$ para representar el modelo (1) de la forma $\dot{x} = f(x) + g(x)u$, quedando como

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{x}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ x_4 \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_6 \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{mx_5^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & mx_5^2 \sin^2 x_1 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{m} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix}, \quad (2)$$

Las salidas a controlar del sistema son:

$$\hat{y} = h(x) = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_3 \\ x_5 \end{bmatrix}. \quad (3)$$

La técnica de retroalimentación estática consiste en aplicar la derivada de Lie de $h(x)$, que está dado por $y_s^{(V)} = L_f^2 h(x) + L_g L_f^{V-1} h(x)u$, hasta encontrar la entrada de control, es decir que $L_g L_f^{V-1} h(x) \neq 0$ con base a Sastry (1999) y Isidori (1995). Por consiguiente, se calcula la primera derivada de Lie para la salida $h_1 = x_1$ de (3) y empleando (2), quedando como

$$L_{g1} h_1 = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{mx_5^2} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = 0, \text{ y}$$

$$L_f h_1 = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix} = x_2.$$

Se observa que $L_{g_1} h_1 = 0$, por lo tanto, se deriva nuevamente a la salida x_1 dando por resultado

$$L_f^2 h_1 = [0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix},$$

$$= \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1), \quad (4)$$

y

$$L_{g_1} L_f h_1 = [0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ \frac{1}{m x_5^2} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = \frac{1}{m x_5^2}. \quad (5)$$

Se obtiene que $L_{g_1} L_f h_1 \neq 0$, en consecuencia, el grado relativo de las salidas x_1 es 2. Ahora, se calcula para la salida x_3 de (3), teniendo así que

$$L_f h_2 = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix} = x_4, \text{ y}$$

$$L_{g_2} h_2 = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ \frac{1}{m x_5^2 \sin^2 x_1} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = 0.$$

Nuevamente se deriva a la segunda salida x_3 de (3), ya que $L_{g_2} L_f h_2 = 0$, quedando como

$$L_f^2 h_2 = [0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} x_2 \\ \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ x_4 \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_6 \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix} \\ = -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5}, \quad (6)$$

y

$$L_{g^2} L_f h_2 = [0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = \frac{1}{m x_5^2 \sin^2 x_1}, \quad (7)$$

Se observa que $L_{g^2} L_f h_2 \neq 0$, a continuación, se realiza lo mismo para la tercera salida de (3) que es x_5 , dando como resultado

$$L_f h_3 = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0] \begin{bmatrix} x_2 \\ \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{x_5} \sin(x_1) \\ x_4 \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_6 \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix} = x_6, y \\ L_g h_3 = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0] \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{m} \end{bmatrix} = 0,$$

Se tiene que volver a derivar a la salida, teniendo así que

$$L_f^2 h_3 = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1] \begin{bmatrix} x_2 \\ \sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 - \frac{2x_6 x_2}{x_5} + \frac{g}{r} \sin(x_1) \\ x_4 \\ -2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 - 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} \\ x_6 \\ x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) \end{bmatrix}, \\ = x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1), \quad (8)$$

y

$$L_g L_f h_3 = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1] \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{m} \end{bmatrix} = \frac{1}{m}. \quad (9)$$

Con este último resultado se muestra que cumple la condición de $L_{g_3}L_f h_3 \neq 0$, siendo el grado relativo del sistema (2, 2, 2); por consiguiente, se tiene una linealización exacta del sistema.

Las entradas de control son construidas a partir de las ecuaciones (4), (5), (6), (7), (8) y (9); y de expresión $u_i = \frac{1}{L_{g_i}L_f^{\gamma-1}h_i(x)}(-L_f^\gamma h_i(x) + v)$ (Sastry, 1999). Dando como consecuencia que las entradas de control tomen la forma de

$$\begin{aligned} u_1 &= \left(-\sin(x_1) \cos(x_1) x_4^2 + \frac{2x_6 x_2}{x_5} - \frac{g}{x_5} \sin(x_1) + v_1 \right) m x_5^2, \\ u_2 &= \left(2 \frac{\cos(x_1)}{\sin(x_1)} x_2 x_4 + 2 \frac{x_6 x_2}{x_5} + v_2 \right) m x_5^2 \sin^2 x_1, \\ u_3 &= (x_5 x_2^2 + x_5 \sin^2(x_1) x_4^2 - g \cos(x_1) + v_3) m. \end{aligned} \quad (10)$$

Se propone que v_1, v_2, v_3 tengan la forma de

$$\begin{aligned} v_1 &= x_{2d} + k_1(x_{2d} - x_2) + k_2(x_{1d} - x_1), \\ v_2 &= x_{4d} + k_3(x_{2d} - x_2) + k_4(x_{1d} - x_1), \\ v_3 &= x_{5d} + k_5(x_{6d} - x_6) + k_6(x_{5d} - x_5). \end{aligned} \quad (11)$$

El sistema en lazo cerrado se obtiene al sustituir las ecuaciones (10) y (11) en (2), quedando de la siguiente forma

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{x}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ x_{2d} + k_1(x_{2d} - x_2) + k_2(x_{1d} - x_1) \\ x_4 \\ x_{4d} + k_3(x_{4d} - x_4) + k_4(x_{3d} - x_3) \\ x_6 \\ x_{5d} + k_5(x_{6d} - x_6) + k_6(x_{5d} - x_5) \end{bmatrix}. \quad (12)$$

Se propone el siguiente cambio de coordenadas con la intención de determinar la estabilidad del sistema

$$\begin{aligned} e_1 &= x_1 - x_{1d}, \\ e_2 &= x_2 - x_{2d}, \\ e_3 &= x_3 - x_{3d}, \\ e_4 &= x_4 - x_{4d}, \\ e_5 &= x_5 - x_{5d}, \\ e_6 &= x_6 - x_{6d}. \end{aligned}$$

Además, hay que tomarse en cuenta que $\dot{x}_1 = x_2$, $\dot{x}_{d1} = x_{d2}$, $\dot{x}_3 = x_4$, $\dot{x}_{d3} = x_{d4}$, $\dot{x}_5 = x_6$, y $\dot{x}_{d5} = x_{d6}$, dando como resultado que el modelo en lazo cerrado (12) quede de la forma

$$\begin{bmatrix} \dot{e}_1 \\ \dot{e}_2 \\ \dot{e}_3 \\ \dot{e}_4 \\ \dot{e}_5 \\ \dot{e}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_2 \\ -k_1 e_1 - k_2 e_2 \\ e_4 \\ -k_3 e_3 - k_4 e_4 \\ e_6 \\ -k_5 e_5 - k_6 e_6 \end{bmatrix}.$$

A partir de esta última ecuación se determina que las ganancias deben ser positivas para estabilizar al sistema.

Análisis de la estabilidad del sistema ante perturbaciones

Las condiciones del viento en un punto específico sobre la superficie de la tierra dependen de la zona geográfica, las condiciones del clima y la época del año, la hora del día, temperatura de la zona y los objetos cercanos al sitio.

Las zonas adecuadas para la instalación física de los aerogeneradores son determinadas mediante estudios de recursos eólicos, de impacto ambiental de la zona y estudios económicos; generalmente, se busca que las zonas sean espacios libres de obstáculos tales como edificios, arboles de alta estatura, además la zona no debe ser una zona de protección para las aves. Los análisis de viento identifican la dirección del viento y sus velocidades medias de tal manera que las condiciones de operación sean las adecuadas para los aerogeneradores. Bajo este contexto, se consideran a las perturbaciones como constantes.

Al considerar las perturbaciones en el sistema, el sistema en lazo cerrado queda como

$$\begin{bmatrix} \dot{e}_1 \\ \dot{e}_2 \\ \dot{e}_3 \\ \dot{e}_4 \\ \dot{e}_5 \\ \dot{e}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_2 \\ -k_1 e_1 - k_2 e_2 \\ e_4 \\ -k_3 e_3 - k_4 e_4 \\ e_6 \\ -k_5 e_5 - k_6 e_6 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ P_\theta \\ 0 \\ P_\phi \\ 0 \\ P_r \end{bmatrix},$$

donde P_θ, P_ϕ, P_r se considera como perturbaciones acotadas aplicadas al ángulo polar, el ángulo de azimutal y el radio de la esfera, respectivamente; esto provoca la aparición de un error estacionario. Por consiguiente, se propone que los reguladores (11) se les añada la parte integral para compensar a la perturbación, quedando de la siguiente manera

$$v_1 = x_{2d} + k_1(x_{2d} - x_2) + k_2(x_{1d} - x_1) - k_{I1} \int (x_1 - x_{1d})dt,$$

$$v_2 = x_{4d} + k_3(x_{4d} - x_4) + k_4(x_{3d} - x_3) - k_{I1} \int (x_3 - x_{3d})dt,$$

$$v_3 = x_{6d} + k_5(x_{6d} - x_6) + k_6(x_{5d} - x_5) - k_{I1} \int (x_5 - x_{5d})dt.$$

Por lo tanto, el sistema en lazo cerrado en función del error queda de la forma

$$\begin{bmatrix} \dot{e}_1 \\ \dot{e}_2 \\ \dot{e}_3 \\ \dot{e}_4 \\ \dot{e}_5 \\ \dot{e}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_2 \\ -k_1 e_1 - k_2 e_2 - k_{I1} \int (e_1)dt + P_\theta \\ e_4 \\ -k_3 e_3 - k_4 e_4 - k_{I3} \int (e_3)dt + P_\phi \\ e_6 \\ -k_5 e_5 - k_6 e_6 - k_{I5} \int (e_5)dt + P_r \end{bmatrix}. \quad (13)$$

Se observa que el sistema representado en espacio de estados se encuentra desacoplado en tres subsistemas, para aclarar mejor esta idea se propone el siguiente conjunto de variables

$$\begin{aligned} \dot{e}_\theta &= \begin{bmatrix} \int e_1 & e_1 & e_2 \end{bmatrix}, \\ \dot{e}_\phi &= \begin{bmatrix} \int e_3 & e_3 & e_4 \end{bmatrix}, \\ \dot{e}_r &= \begin{bmatrix} \int e_5 & e_5 & e_6 \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (14)$$

Entonces realizando el cambio de variables (14) y acomodando algebraicamente los términos, el sistema (13) se transforma en tres subsistemas de la siguiente forma de

$$\begin{aligned}
\dot{e}_\theta &= A_\theta e_\theta + B_\theta P_\theta, \\
\dot{e}_\phi &= A_\phi e_\phi + B_\phi P_\phi, \\
\dot{e}_r &= A_r e_r + B_r P_r,
\end{aligned} \tag{15}$$

donde,

$$A_\theta = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -k_{I1} & -k_1 & -k_2 \end{bmatrix},$$

$$A_\phi = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -k_{I2} & -k_3 & -k_4 \end{bmatrix},$$

$$A_r = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -k_{I3} & -k_5 & -k_6 \end{bmatrix},$$

y

$$B_\theta = B_\phi = B_r = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}.$$

A partir de los subsistemas (15), se obtienen su representación en el dominio de la frecuencia a través de la función de transferencia, considerando a cada perturbación como la entrada de su respectivo subsistema con la intención analizar el error de cada variable en estado estable. Entonces se tiene lo siguiente

$$\begin{aligned}
\frac{e_1(s)}{P_\theta(s)} &= \frac{s}{s^3 + k_2 s^2 + k_1 s + K_{I1}}, \\
\frac{e_3(s)}{P_\phi(s)} &= \frac{s}{s^3 + k_4 s^2 + k_3 s + K_{I2}}, \\
\frac{e_5(s)}{P_r(s)} &= \frac{s}{s^3 + k_6 s^2 + k_5 s + K_{I3}}.
\end{aligned} \tag{16}$$

Ahora, permita considerar a las perturbaciones P_θ, P_ϕ y P_r como valores constantes con el propósito de analizar a los errores en estado estable de (16) (Ogata, 2010), quedando de la siguiente manera

$$\begin{aligned}
e_{1ss} &= \lim_{s \rightarrow 0} s \frac{s}{s^3 + k_2 s^2 + k_1 s + K_{I1}} \frac{\bar{P}_\theta}{s} = 0, \\
e_{2ss} &= \lim_{s \rightarrow 0} s \frac{s}{s^3 + k_4 s^2 + k_3 s + K_{I2}} \frac{\bar{P}_\phi}{s} = 0, \\
e_{3ss} &= \lim_{s \rightarrow 0} s \frac{s}{s^3 + k_2 s^2 + k_1 s + K_{I1}} \frac{\bar{P}_r}{s} = 0.
\end{aligned}$$

A partir de estos resultados se observa que los errores en estado estacionario tienden a cero, cuando las perturbaciones son del tipo escalón.

5 Resultados de simulaciones numéricas

En esta sección se presentan los resultados de las simulaciones numéricas con el propósito de evaluar el desempeño de la estrategia de control propuesta mediante el seguimiento de trayectorias y referencias.

Se evalúa la estrategia de control (10) a fin de seguir la trayectoria de un círculo cuya representación matemática está dada por

$$x_d = r_1 \cos(t) + r_{cx},$$

$$y_d = r_1 \sin(t) + r_{cy},$$

donde las variables x_d y y_d son las coordenadas de la trayectoria deseada, r_1 es el radio del círculo, t es el tiempo, mientras que r_{cx} y r_{cy} son las coordenadas del punto central del círculo. Esta trayectoria está especificada en coordenadas cartesianas y las variables del sistema están en coordenadas polares; entonces se realiza un cambio de coordenadas de las trayectorias deseadas a través de las siguientes ecuaciones (Anton, 2012)

$$r_d = \sqrt{x_d^2 + y_d^2 + z_d^2},$$

$$\phi_d = \arctan\left(\frac{y_d}{x_d}\right),$$

$$\theta_d = \arccos\left(\frac{z_d}{r_d}\right).$$

Las simulaciones se realizaron desde un tiempo de 0 s hasta 20 s, el radio del círculo es de 4 m y el centro tiene las coordenadas en $x = 10\text{ m}$, $y = 10\text{ m}$ y $z = 10\text{ m}$, los valores de las ganancias del controlador son $k_1 = k_3 = k_5 = 35$, $k_2 = k_4 = k_6 = 55$. El Gráfico 1, muestra el comportamiento de la variable polar con una condición inicial de 1.57 rad equivalente a 90 grados, esto indica que el papalote inicia desde el suelo hasta alcanzar la trayectoria deseada, el Gráfico 2 presenta la dinámica del ángulo azimuta con una condición inicial de 0 rad. El Gráfico 3 exhibe como la distancia de la cuerda logra alcanzar a la trayectoria deseada desde una longitud inicial de 9 m. El Gráfico 4 muestra las señales de control

Gráfico 1 Seguimiento de la trayectoria de un círculo, ángulo polar

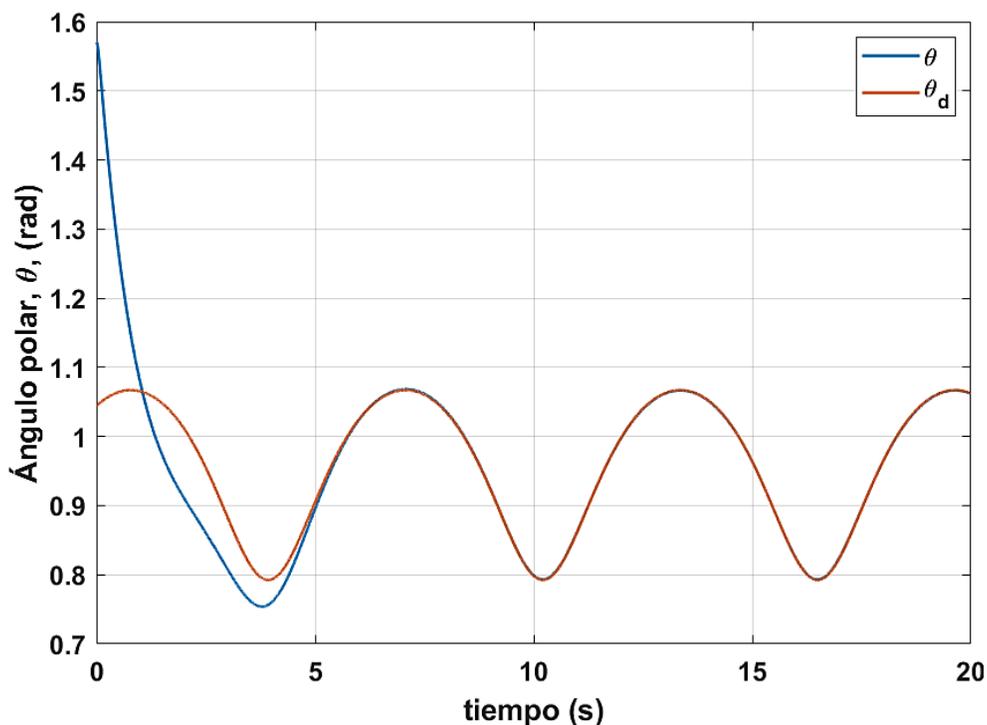


Gráfico 2 Seguimiento de la trayectoria de un círculo, ángulo azimuta

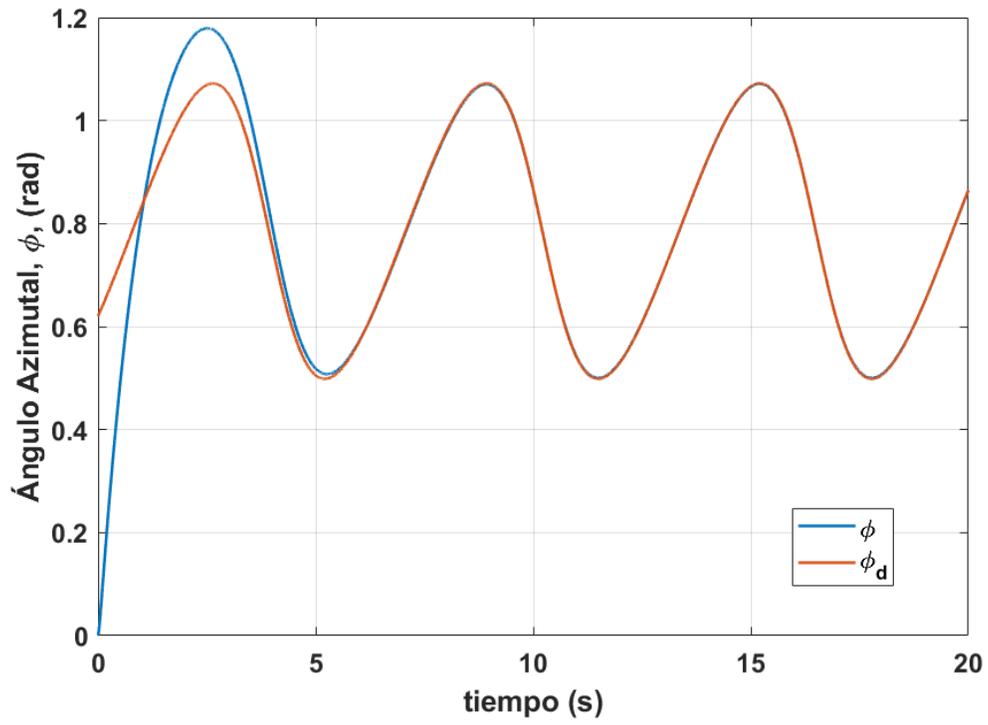


Gráfico 3 Seguimiento de la trayectoria de un círculo, distancia de cuerdas

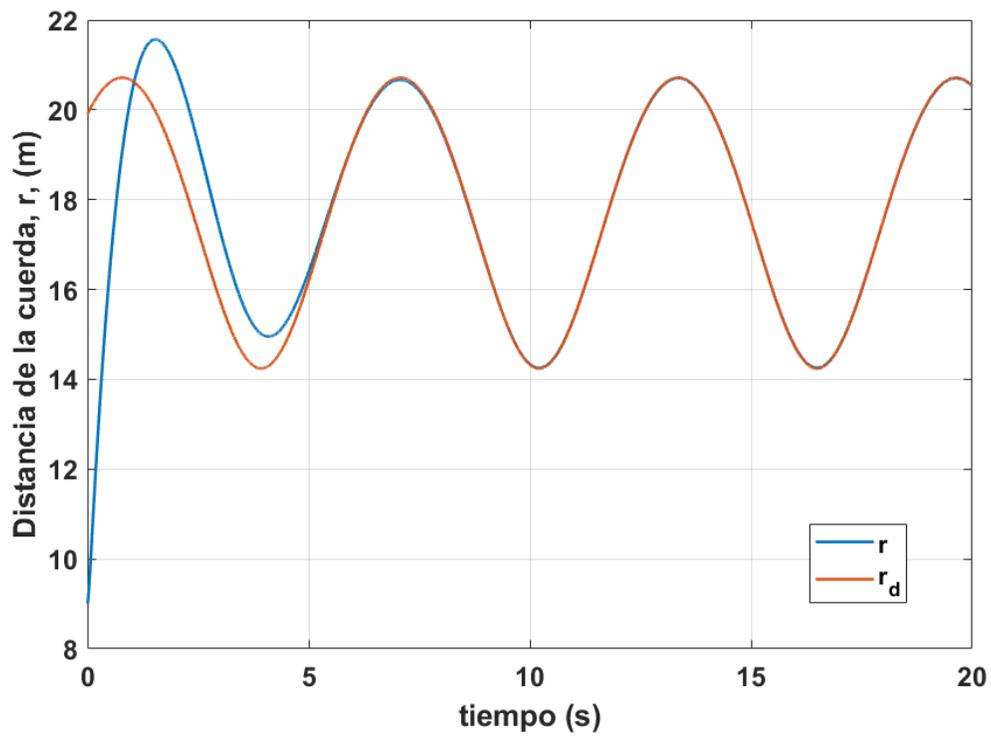
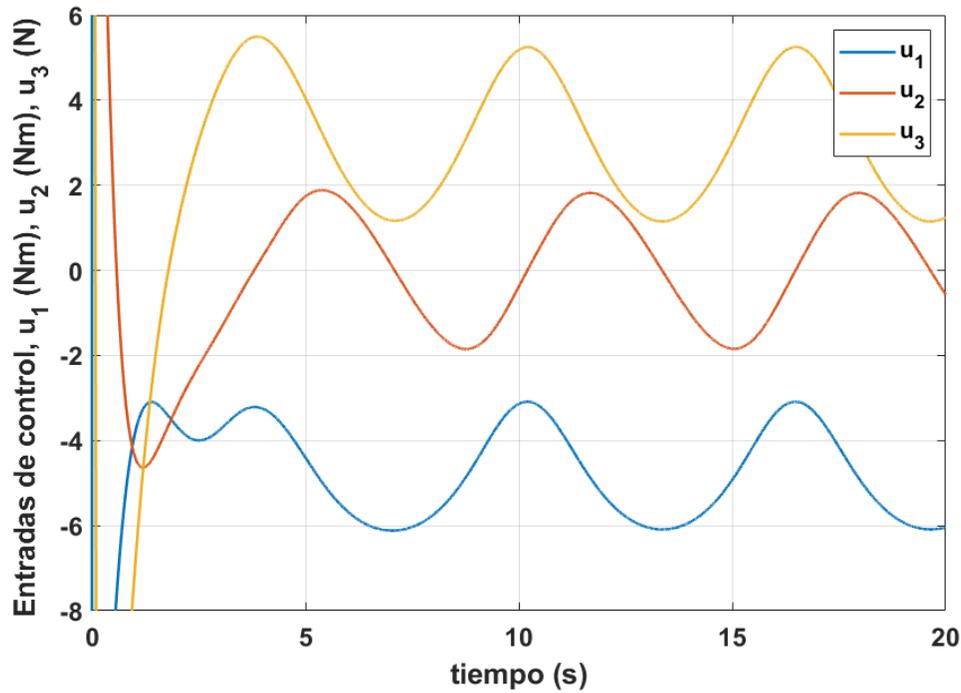


Gráfico 4 Seguimiento de la trayectoria de un círculo, entradas de control

A partir de las variables controladas se realiza nuevamente un mapeo para pasar de las coordenadas esféricas a las coordenadas cartesianas mediante las siguientes expresiones matemáticas

$$x = r \sin(\theta) \cos(\phi),$$

$$y = r \sin(\theta) \sin(\phi),$$

$$z = r \cos(\theta),$$

con la intención de visualizar el comportamiento de la posición del papalote en un espacio tridimensional como se aprecia en el gráfico 5.

Ahora, se realiza la simulación del sistema ante una perturbación constante de un valor de 10 N.m en la dinámica del subsistema de la variable ϕ (véase el gráfico 6). La perturbación se aparece a los 9 s de la simulación. Se observa que las variables r y θ no son afectadas ya que sus dinámicas están desacopladas, mientras que la variable ϕ presenta un ligero desvío con respecto a la referencia cuando se presenta la perturbación. El Gráfico 7 muestra la señal de control y se logra observar cuando entra la perturbación.

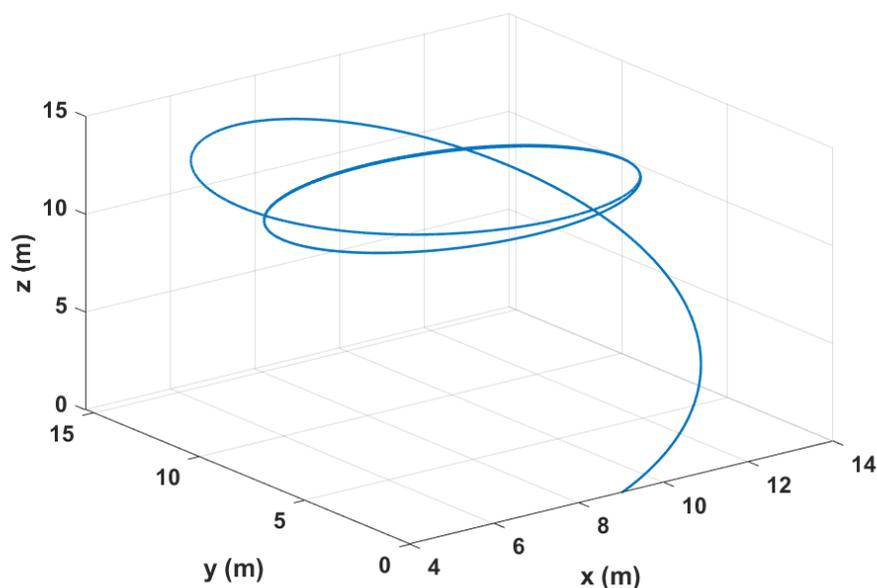
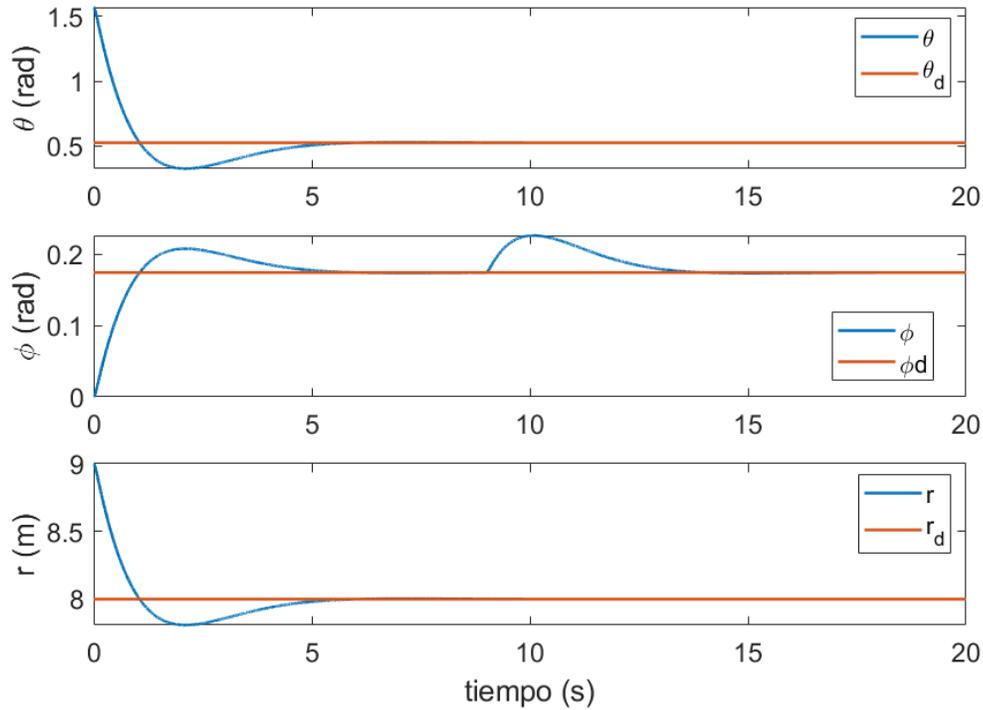
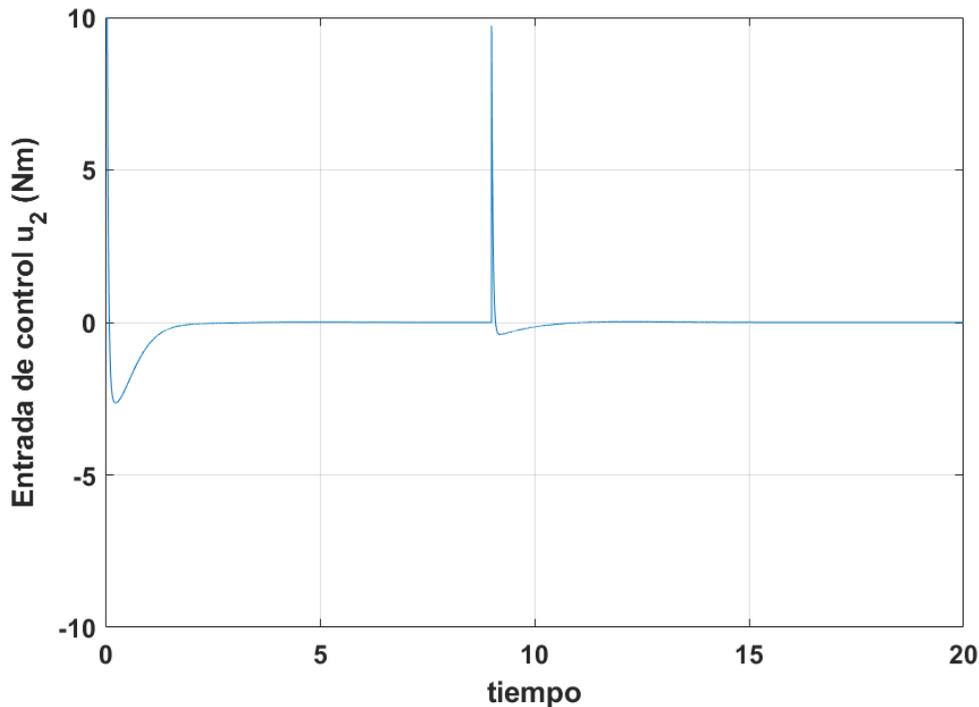
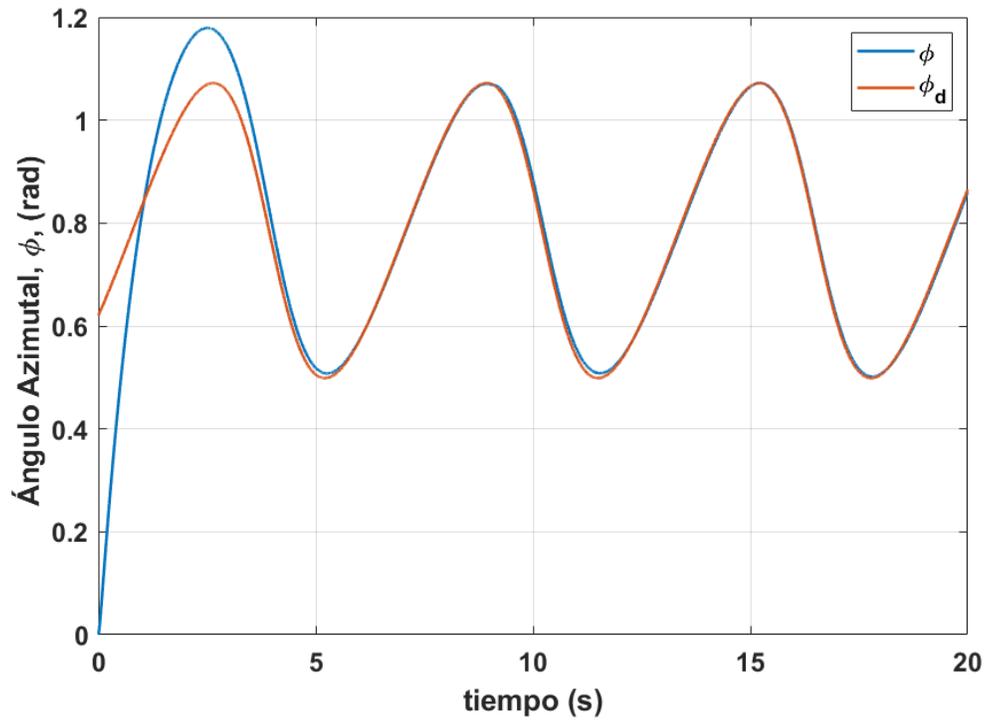
Gráfico 5 Seguimiento de la trayectoria de un círculo, coordenadas cartesianas

Gráfico 6 Comportamiento de las variables ante la aparición de una perturbación en un tiempo de 9 s**Gráfico 7** Comportamiento de la entrada de control ante la aparición de una perturbación en un tiempo de 9 s

Posteriormente, se realiza la simulación numérica para el seguimiento de trayectoria de un círculo con una perturbación que se presenta a los 9 s. El gráfico 8 muestra el comportamiento del ángulo azimutal donde se observa un ligero desvío de 2.05% a los nueve segundos. En el gráfico 9 exhibe la señal de control ante la perturbación y el gráfico 10 presenta el comportamiento en un espacio tridimensional en coordenadas rectangulares.

Gráfica 8 Seguimiento de la trayectoria de un círculo ante una perturbación, ángulo azimutal



Gráfica 9 Entrada de control u_2 ante una perturbación en el seguimiento de una trayectoria circular

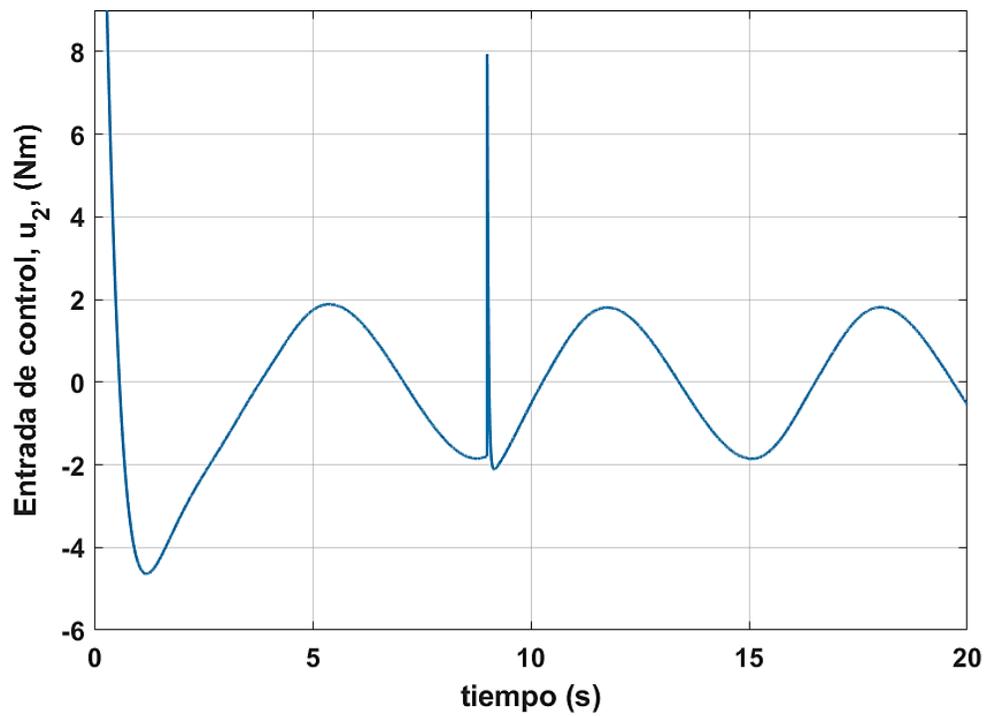
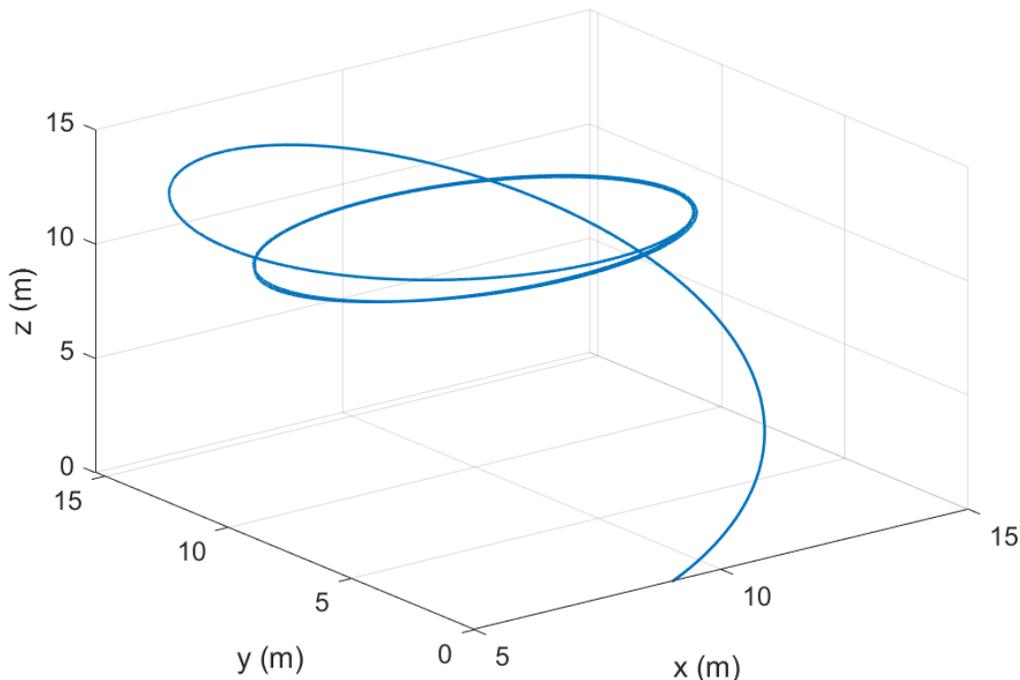


Gráfico 10 Seguimiento de la trayectoria de un círculo ante una perturbación, coordenadas rectangulares



Agradecimiento

El primer autor agradece a CONACYT por el apoyo económico para continuar con los estudios de posgrado a través de la beca con número 724298; de igual forma agradece al Laboratorio Nacional en Vehículos Autónomos y Exosqueletos por permitir laborar dentro de las instalaciones del complejo (LANAVEX) (N299146) UPPachuca-CONACYT-CINVESTAV.

Conclusiones

Los resultados muestran cómo las variables del papalote tienden hacia la referencia, incluso ante la presencia de una perturbación. Esto muestra la factibilidad de esta técnica para controlar a sus variables considerando a la distancia entre la estación de tierra y el papalote como variable. Referente al seguimiento de trayectorias, las variables siguen a la trayectoria con un ligero desvío de 2.05% ante una perturbación.

Como trabajos a futuro se abordará a las perturbaciones variantes y los efectos aerodinámicos. Por el momento se trata a la perturbación como constante, ya que, bajo condiciones normales, la velocidad del viento no cambia drásticamente su dirección.

Referencias

- Argotov, P. Rautakorpi, R. Silvernoinen, (2009) "Estimation of the mechanical energy output of the kite wind generator", *Renewable Energy*, Vol. 34, 1525-1532.
- A. D. Soto-Guerrero, J. Hernández-Pérez, J. G. Benítez-Morales, M. A. Aguilera-Jiménez, (2019) Determinación de la potencia generada por un papalote profesional a través de simulaciones CFD, *Simposio Iberoamericano Multidisciplinario de Ciencias e Ingenierías*, No. 7, 2019, 33-37.
- M. Diehl, L. Magni, G. De Nicolao, (2004) "Efficient NMPC of unstable periodic systems using approximate infinite horizon closed loop costing", *Annual Reviews in Control*, Vol. 28,1, pp. 37-45.
- M. Diehl (2001), *Real-Time Optimization for large scale nonlinear processes* (Tesis doctoral). Ruprecht-Karls-Universität

- A. Angeles-Meneses, J. G. Benítez-Morales, J. Hernández-Pérez, O. Díaz-Parra, M. A. Magaña-Méndez, (2020) Flight control mechanisms of a comet. *International journal of combinatorial Optimization Problems and Informatics*, pp 49-60
- A. Ilzhöfer, B. Houska, M. Diehl, (2007) “Nonlinear MPC of kites under varying wind conditions for a new class of large-scale wind power generators” *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, Vol. 17, pp 1590-1599.
- M. Canale, L. Fagiano, M. Milanese, (2010) “High altitude wind energy generation using controlled power kites”, *IEEE Transactions on control systems technology*. Vol. 18, No 2, pp. 279-293.
- L. Fagiano, M. Milanese, D. Piga, (2011) “Optimization of airborne wind energy generators”, *International Journal of Robust and Nonlinear Control*.
- M. Canale, L. Fagiano, M. Milanese, (2007) “Power kites for wind Energy Generation, fast predictive control of tethered airfoils”, *IEEE Control System Magazine*.
- M. Erhard, H. Strauch, (2013) “Control of towing kites for seagoing vessels”, *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 21 Vol. 5 pp. 1629–1640.
- M. Erhard, H. Strauch, (2015) “Flight control of tethered kites in autonomous pumping cycles for airborne wind energy”, *Control Engineering Practice* 40, pp. 13 – 26.
- C. Jehle, R. Schmehl, (2014) “Applied tracking control for kite power systems”, *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, pp. 1211–1222.
- M. Erhard, H. Strauch, (2013) “Sensors and navigation algorithms for flight control of tethered kites”, *European Control Conference (ECC)*, pp. 998–1003.
- A. Bosch, R. Schmehl, P. Tiso, D. Rixen, (2014) “Dynamic nonlinear aeroelastic model of a kite for power generation”, *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, vol. 5, pp. 1426–1436.
- S. G. C. de Groot, J. Breukels, R. Schmehl, W. J. Ockels, (2011) “Modelling kite flight dynamics using a multibody reduction approach”, *Journal of Guidance, Control, and Dynamics* Vol. 6, pp. 1671–1682.
- A. M. Update, (2017) “Global wind report, Global Wind Energy Council”.
- M. L. Loyd, (1980) “Crosswind Kite Power”. *Journal Energy Resources Technology*, Vol.4 No.3.
- K. Ogata, (1987) “Dinámica de Sistemas”, Prentice-Hall, (Prentice-HallImpreso, México. Apéndice C, pp. 596-607.
- S. Sastry, (1999) “Nonlinear Systems, Analysis, Stability, and Control”, (Springer, New York. Capítulo 9, pp. 384
- A Isidori (1995) “Nonlinear Control Systems”, Third Edition, Springer, Capítulo 5, pp. 219.
- K. Ogata (2010) “Ingeniería de Control Moderna”, Pearson educación, España, Capítulo 5, pp. 225.
- H Anton, I Bivens, S Davis (2012), “Calculus”, John wiley & sons, Inc Capítulo 11, pp 832
- S. Han, Y. Pang, H. Xian (2018) “Modeling and Tracking Control of Tethered Kite Systems”, *Proceeding of the 37th Chinese Control Conference*, pp 7476-7481.
- T. N. Dief, U. Fechner, R. Schmehl, S. Yoshida, M. M. Ismaiel, A. M. Halawa, (2018) “System identification, fuzzy control and simulation of a kite power system with fixed tether length”, *Wind Energy Science*, Vol. 3, pp. 275-291.

J. Alvarez-Gallegos, R. Castro-Linares, M. A. Zempoalteca-Jiménez, (2019) “Robust Nonlinear flight Control of a Power-Generation tethered kite”, 16th International Conference on Electrical Engineering, computing Science and Automatic Control. pp 1-6

S. Bari, M. U. Khan (2020) “Sliding mode control for autonomous flight of tethered kite under varying wind speed conditions” 17th International Bhurban Conference on Applied Science and Technology, 2020 pp 315-320.

T. N. Dief, U. Fechner, R. Schmehl, S. Yoshida, M. A. Rushdi, (2020) “Adaptive Flight Path Control of Airborne Wind Energy Systems”, *Energies*, Vol. 13, 667.

Instructions for Scientific, Technological and Innovation Publication

[Título en Times New Roman y Negritas No. 14 en Español e Inglés]

Apellidos (EN MAYUSCULAS), Nombre del 1^{er} Autor†*, Apellidos (EN MAYUSCULAS), Nombre del 1^{er} Coautor, Apellidos (EN MAYUSCULAS), Nombre del 2^{do} Coautor y Apellidos (EN MAYUSCULAS), Nombre del 3^{er} Coautor

Institución de Afiliación del Autor incluyendo dependencia (en Times New Roman No.10 y Cursiva)

International Identification of Science - Technology and Innovation

ID 1^{er} Autor: (ORC ID - Researcher ID Thomson, arXiv Author ID - PubMed Autor ID - Open ID) y CVU 1^{er} Autor: (Becario-PNPC o SNI-CONACYT) (No.10 Times New Roman)

ID 1^{er} Coautor: (ORC ID - Researcher ID Thomson, arXiv Author ID - PubMed Autor ID - Open ID) y CVU 1^{er} Coautor: (Becario-PNPC o SNI-CONACYT) (No.10 Times New Roman)

ID 2^{do} Coautor: (ORC ID - Researcher ID Thomson, arXiv Author ID - PubMed Autor ID - Open ID) y CVU 2^{do} Coautor: (Becario-PNPC o SNI-CONACYT) (No.10 Times New Roman)

ID 3^{er} Coautor: (ORC ID - Researcher ID Thomson, arXiv Author ID - PubMed Autor ID - Open ID) y CVU 3^{er} Coautor: (Becario-PNPC o SNI-CONACYT) (No.10 Times New Roman)

(Indicar Fecha de Envío: Mes, Día, Año); Aceptado (Indicar Fecha de Aceptación: Uso Exclusivo de ECORFAN)

Citación: Primer letra (EN MAYUSCULAS) del Nombre del 1^{er} Autor. Apellido, Primer letra (EN MAYUSCULAS) del Nombre del 1^{er} Coautor. Apellido, Primer letra (EN MAYUSCULAS) del Nombre del 2^{do} Coautor. Apellido, Primer letra (EN MAYUSCULAS) del Nombre del 3^{er} Coautor. Apellido

Correo institucional [Times New Roman No.10]

Primera letra (EN MAYUSCULAS) del Nombre Editores. Apellidos (eds.) *Título del Proceeding [Times New Roman No.10]*, Temas Selectos del área que corresponde ©ECORFAN- Filial, Año.

**ECORFAN® Todos los derechos reservados-México-Bolivia-Spain-Ecuador-Cameroon-Colombia
Salvador-Guatemala-Paraguay-Nicaragua-Peru-Democratic Republic of Congo-Taiwan**

Instructions for Scientific, Technological and Innovation Publication

Abstract

Texto redactado en Times New Roman No.12, espacio sencillo, en inglés.

Indicar (3-5) palabras clave en Times New Roman y Negritas No.12

1 Introducción

Texto redactado en Times New Roman No.12, espacio sencillo.

Explicación del tema en general y explicar porque es importante.

¿Cuál es su valor agregado respecto de las demás técnicas?.

Enfocar claramente cada una de sus características.

Explicar con claridad el problema a solucionar y la hipótesis central.

Explicación de las secciones del Capítulo.

Desarrollo de Secciones y Apartados del Capítulo con numeración subsecuente

[Título en Times New Roman No.12, espacio sencillo y Negrita]

Desarrollo de Capítulos en Times New Roman No.12, espacio sencillo.

Inclusión de Gráficos, Figuras y Tablas-Editables

En el *contenido del Capítulo* todo gráfico, tabla y figura debe ser editable en formatos que permitan modificar tamaño, tipo y número de letra, a efectos de edición, estas deberán estar en alta calidad, no pixeladas y deben ser notables aun reduciendo la imagen a escala.

[Indicando el título en la parte Superior con Times New Roman No.12 y Negrita, señalando la fuente en la parte Inferior centrada con Times New Roman No. 10]

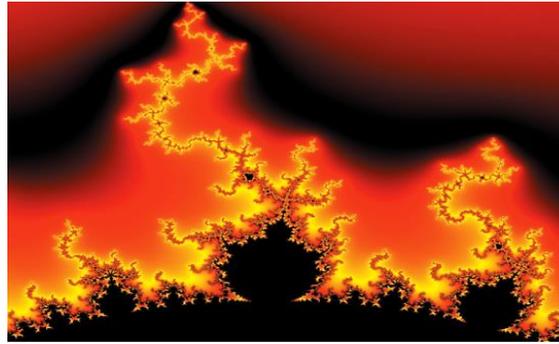
Tabla 1.1 Título

Variable	Descripción	Valor
P ₁	Partición 1	481.00
P ₂	Partición 2	487.00
P ₃	Partición 3	484.00
P ₄	Partición 4	483.50
P ₅	Partición 5	484.00
P ₆	Partición 6	490.79
P ₇	Partición 7	491.61

Fuente de Consulta:

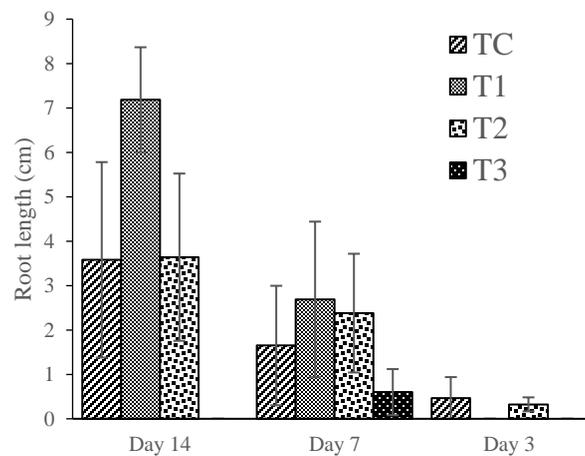
(No deberán ser imágenes, todo debe ser editable)

Figura 1.1 Título



Fuente de Consulta:
(No deberán ser imágenes, todo debe ser editable)

Gráfico 1.1 Título



Fuente de Consulta:
(No deberán ser imágenes, todo debe ser editable)

Cada Capítulo deberá presentar de manera separada en **3 Carpetas**: a) Figuras, b) Gráficos y c) Tablas en formato .JPG, indicando el número en Negrita y el Título secuencial.

Para el uso de Ecuaciones, señalar de la siguiente forma:

$$\int_{lim^{-1}}^{lim^1} = \int \frac{lim^1}{lim^{-1}} = \left[\frac{1(-1)}{lim} \right]^2 = \frac{(0)^2}{lim} = \sqrt{lim} = 0 = 0 \rightarrow \infty \quad (1)$$

Deberán ser editables y con numeración alineada en el extremo derecho.

Metodología a desarrollar

Dar el significado de las variables en redacción lineal y es importante la comparación de los criterios usados.

Resultados

Los resultados deberán ser por sección del Capítulo.

Anexos

Tablas y fuentes adecuadas.

Instructions for Scientific, Technological and Innovation Publication

Agradecimiento

Indicar si fueron financiados por alguna Institución, Universidad o Empresa.

Conclusiones

Explicar con claridad los resultados obtenidos y las posibilidades de mejora.

Referencias

Utilizar sistema APA. **No** deben estar numerados, tampoco con viñetas, sin embargo en caso necesario de numerar será porque se hace referencia o mención en alguna parte del Capítulo.

Ficha Técnica

Cada Capítulo deberá presentar en un documento Word (.docx):

Nombre del Proceeding

Título del Capítulo

Abstract

Keywords

Secciones del Capítulo, por ejemplo:

1. *Introducción*
2. *Descripción del método*
3. *Análisis a partir de la regresión por curva de demanda*
4. *Resultados*
5. *Agradecimiento*
6. *Conclusiones*
7. *Referencias*

Nombre de Autor (es)

Correo Electrónico de Correspondencia al Autor

Referencias

Requerimientos de Propiedad Intelectual para su edición:

-Firma Autógrafa en Color Azul del Formato de Originalidad del Autor y Coautores

-Firma Autógrafa en Color Azul del Formato de Aceptación del Autor y Coautores

Reserva a la Política Editorial

ECORFAN Proceedings se reserva el derecho de hacer los cambios editoriales requeridos para adecuar la Obra Científica a la Política Editorial del ECORFAN Proceedings. Una vez aceptada la Obra Científica en su versión final, el ECORFAN Proceedings enviará al autor las pruebas para su revisión. ECORFAN® únicamente aceptará la corrección de erratas y errores u omisiones provenientes del proceso de edición de la revista reservándose en su totalidad los derechos de autor y difusión de contenido. No se aceptarán supresiones, sustituciones o añadidos que alteren la formación de la Obra Científica.

Código de Ética – Buenas Prácticas y Declaratoria de Solución a Conflictos Editoriales

Declaración de Originalidad y carácter inédito de la Obra Científica, de Autoría, sobre la obtención de datos e interpretación de resultados, Agradecimientos, Conflicto de intereses, Cesión de derechos y distribución.

La Dirección de ECORFAN-México, S.C reivindica a los Autores de la Obra Científica que su contenido debe ser original, inédito y de contenido Científico, Tecnológico y de Innovación para someterlo a evaluación.

Los Autores firmantes de la Obra Científica deben ser los mismos que han contribuido a su concepción, realización y desarrollo, así como a la obtención de los datos, la interpretación de los resultados, su redacción y revisión. El Autor de correspondencia de la Obra Científica propuesto requisitara el formulario que sigue a continuación.

Título de la Obra Científica:

- El envío de una Obra Científica a ECORFAN Proceedings emana el compromiso del autor de no someterlo de manera simultánea a la consideración de otras publicaciones seriadas para ello deberá complementar el Formato de Originalidad para su Obra Científica, salvo que sea rechazado por el Comité de Arbitraje, podrá ser retirado.
- Ninguno de los datos presentados en esta Obra Científica ha sido plagiado ó inventado. Los datos originales se distinguen claramente de los ya publicados. Y se tiene conocimiento del testeo en PLAGSCAN si se detecta un nivel de plagio Positivo no se procederá a arbitrar.
- Se citan las referencias en las que se basa la información contenida en la Obra Científica, así como las teorías y los datos procedentes de otras Obras Científicas previamente publicados.
- Los autores firman el Formato de Autorización para que su Obra Científica se difunda por los medios que ECORFAN-México, S.C. en su Holding México considere pertinentes para divulgación y difusión de su Obra Científica cediendo sus Derechos de Obra Científica.
- Se ha obtenido el consentimiento de quienes han aportado datos no publicados obtenidos mediante comunicación verbal o escrita, y se identifican adecuadamente dicha comunicación y autoría.
- El Autor y Co-Autores que firman este trabajo han participado en su planificación, diseño y ejecución, así como en la interpretación de los resultados. Asimismo, revisaron críticamente el trabajo, aprobaron su versión final y están de acuerdo con su publicación.
- No se ha omitido ninguna firma responsable del trabajo y se satisfacen los criterios de Autoría Científica.
- Los resultados de esta Obra Científica se han interpretado objetivamente. Cualquier resultado contrario al punto de vista de quienes firman se expone y discute en la Obra Científica.

Copyright y Acceso

La publicación de esta Obra Científica supone la cesión del copyright a ECORFAN-Mexico, S.C en su Holding México para su ECORFAN Proceedings, que se reserva el derecho a distribuir en la Web la versión publicada de la Obra Científica y la puesta a disposición de la Obra Científica en este formato supone para sus Autores el cumplimiento de lo establecido en la Ley de Ciencia y Tecnología de los Estados Unidos Mexicanos, en lo relativo a la obligatoriedad de permitir el acceso a los resultados de Investigaciones Científicas.

Título de la Obra Científica:

Nombre y apellidos del Autor de contacto y de los Coautores	Firma
1.	
2.	
3.	
4.	

Principios de Ética y Declaratoria de Solución a Conflictos Editoriales

Responsabilidades del Editor

El Editor se compromete a garantizar la confidencialidad del proceso de evaluación, no podrá revelar a los Árbitros la identidad de los Autores, tampoco podrá revelar la identidad de los Árbitros en ningún momento.

El Editor asume la responsabilidad de informar debidamente al Autor la fase del proceso editorial en que se encuentra el texto enviado, así como de las resoluciones del arbitraje a Doble Ciego.

El Editor debe evaluar los manuscritos y su contenido intelectual sin distinción de raza, género, orientación sexual, creencias religiosas, origen étnico, nacionalidad, o la filosofía política de los Autores.

El Editor y su equipo de edición de los Holdings de ECORFAN® no divulgarán ninguna información sobre la Obra Científica enviado a cualquier persona que no sea el Autor correspondiente.

El Editor debe tomar decisiones justas e imparciales y garantizar un proceso de arbitraje por pares justa.

Responsabilidades del Consejo Editorial

La descripción de los procesos de revisión por pares es dado a conocer por el Consejo Editorial con el fin de que los Autores conozcan cuáles son los criterios de evaluación y estará siempre dispuesto a justificar cualquier controversia en el proceso de evaluación. En caso de Detección de Plagio a la Obra Científica el Comité notifica a los Autores por Violación al Derecho de Autoría Científica, Tecnológica y de Innovación.

Responsabilidades del Comité Arbitral

Los Árbitros se comprometen a notificar sobre cualquier conducta no ética por parte de los Autores y señalar toda la información que pueda ser motivo para rechazar la publicación de la Obra Científica. Además, deben comprometerse a mantener de manera confidencial la información relacionada con la Obra Científica que evalúan.

Cualquier manuscrito recibido para su arbitraje debe ser tratado como documento confidencial, no se debe mostrar o discutir con otros expertos, excepto con autorización del Editor.

Los Árbitros se deben conducir de manera objetiva, toda crítica personal al Autor es inapropiada.

Los Árbitros deben expresar sus puntos de vista con claridad y con argumentos válidos que contribuyan al que hacer Científico, Tecnológica y de Innovación del Autor.

Los Árbitros no deben evaluar los manuscritos en los que tienen conflictos de intereses y que se hayan notificado al Editor antes de someter la Obra Científica a evaluación.

Responsabilidades de los Autores

Los Autores deben garantizar que sus Obras Científicas son producto de su trabajo original y que los datos han sido obtenidos de manera ética.

Los Autores deben garantizar no han sido previamente publicados o que no estén siendo considerados en otra publicación seriada.

Los Autores deben seguir estrictamente las normas para la publicación de Obra Científica definidas por el Consejo Editorial.

Los Autores deben considerar que el plagio en todas sus formas constituye una conducta no ética editorial y es inaceptable, en consecuencia, cualquier manuscrito que incurra en plagio será eliminado y no considerado para su publicación.

Los Autores deben citar las publicaciones que han sido influyentes en la naturaleza de la Obra Científica presentado a arbitraje.

Servicios de Información

Indización - Bases y Repositorios

RESEARCH GATE (Alemania)

MENDELEY (Gestor de Referencias bibliográficas)

GOOGLE SCHOLAR (Índices de citas-Google)

REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico- CSIC)

Servicios Editoriales

Identificación de Citación e Índice H

Administración del Formato de Originalidad y Autorización

Testeo de Proceedings con PLAGSCAN

Evaluación de Obra Científica

Emisión de Certificado de Arbitraje

Edición de Obra Científica

Maquetación Web

Indización y Repositorio

Publicación de Obra Científica

Certificado de Obra Científica

Facturación por Servicio de Edición

Política Editorial y Administración

143 - 50 Itzopan, Ecatepec de Morelos – México. Tel: +52 1 55 6159 2296, +52 1 55 1260 0355, +52 1 55 6034 9181; Correo electrónico: contact@ecorfan.org www.ecorfan.org

ECORFAN®

Editor en Jefe

VARGAS-DELGADO, Oscar. PhD

Directora Ejecutiva

RAMOS-ESCAMILLA, María. PhD

Director Editorial

PERALTA-CASTRO, Enrique. MSc

Diseñador Web

ESCAMILLA-BOUCHAN, Imelda. PhD

Diagramador Web

LUNA-SOTO, Vladimir. PhD

Asistente Editorial

TREJO-RAMOS, Iván. BsC

Traductor

DÍAZ-OCAMPO, Javier. BsC

Filóloga

RAMOS-ARANCIBIA, Alejandra. BsC

Publicidad y Patrocinio

(ECORFAN®- Mexico- Bolivia- Spain- Ecuador- Cameroon- Colombia- El Salvador- Guatemala- Nicaragua- Peru- Paraguay- Democratic Republic of The Congo- Taiwan),sponsorships@ecorfan.org

Licencias del Sitio

03-2010-032610094200-01-Para material impreso, 03-2010-031613323600-01-Para material electrónico, 03-2010-032610105200-01-Para material fotográfico, 03-2010-032610115700-14-Para Compilación de Datos, 04 -2010-031613323600-01-Para su página Web, 19502-Para la Indización Iberoamericana y del Caribe, 20-281 HB9-Para la Indización en América Latina en Ciencias Sociales y Humanidades, 671-Para la Indización en Revistas Científicas Electrónicas España y América Latina, 7045008-Para su divulgación y edición en el Ministerio de Educación y Cultura-España, 25409-Para su repositorio en la Biblioteca Universitaria-Madrid, 16258-Para su indexación en Dialnet, 20589-Para Indización en el Directorio en los países de Iberoamérica y el Caribe, 15048-Para el registro internacional de Congresos y Coloquios. financingprograms@ecorfan.org

Oficinas de Gestión

143 - 50 Itzopan, Ecatepec de Morelos – México.

21 Santa Lucía, CP-5220. Libertadores -Sucre – Bolivia.

38 Matacerquillas, CP-28411. Morazarzal –Madrid-España.

18 Marcial Romero, CP-241550. Avenida, Salinas I - Santa Elena-Ecuador.

1047 Avenida La Raza -Santa Ana, Cusco-Perú.

Boulevard de la Liberté, Immeuble Kassap, CP-5963.Akwa- Douala-Camerún.

Avenida Suroeste, San Sebastian - León-Nicaragua.

31 Kinshasa 6593- Republique Démocratique du Congo.

Avenida San Quentin, R 1-17 Miralvalle - San Salvador-El Salvador.

16 kilómetros, carretera estadounidense, casa Terra Alta, D7 Mixco Zona 1-Guatemala.

105 Alberdi Rivarola Capitán, CP-2060. Luque City- Paraguay.

69 Calle Distrito YongHe, Zhongxin. Taipei-Taiwán.

43 Calle # 30 -90 B. El Triunfo CP.50001. Bogotá-Colombia.



9 786078 695393
ISBN: 978-607-8695-39-3



www.ecorfan.org