

rAAGI



**REVISTA DE LA ACADEMIA ASTURIANA
DE CIENCIA E INGENIERÍA**

Volumen 5, Año 2025



Revista de la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

2025

Director y Responsable de Publicaciones: Mario Díaz y Cristina Rodríguez

Consejo de Redacción (2024): Consuelo Martínez López y Javier Cuevas Maestro
Coordinador técnico: Javier Sebastián

Consejo Científico

José Luis Acuña	Catedrático de Ecología. Univ. de Oviedo
Antonio Bahamonde	Catedrático de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial. Univ. de Oviedo
Javier Cuevas	Catedrático de Física. Univ. de Oviedo
Mario Díaz	Catedrático de Ingeniería Química. Univ. de Oviedo
María Ángeles Gil	Catedrática de Estadística. Univ. de Oviedo
Carlos López-Otín	Catedrático de Bioquímica. Univ. de Oviedo
Abelardo Margolles	Profesor de Investigación. IPLA - CSIC
Consuelo Martínez	Catedrática de Álgebra. Univ. de Oviedo
Rosa Menéndez	Profesora de Investigación. INCAR - CSIC
María Rosario Rodicio	Catedrática de Microbiología. Universidad de Oviedo
Cristina Rodríguez	Catedrática de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras. Univ. de Oviedo
Javier Sebastián	Catedrático de Tecnología Electrónica. Univ. de Oviedo

rAACI

Revista de la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

Dirección postal: Edificio Histórico de la Universidad de Oviedo.

C/ San Francisco, 3, 33001 Oviedo

<http://www.aaci.es>. Correo electrónico: info@aaci.es

ISSN 2792-9302



Depósito legal: AS1265-2022

Gestor web: Cristina Rodríguez

Diseño, Maquetación y Revisión: Javier Sebastián, M^a Ángeles Gil
y M^a del Rosario Rodicio

©2025 AACI

Vol. 5, Año 2025

Índice

Todos los momentos son críticos.

Este también

Mario Díaz 1

Resúmenes de los artículos 3

*El Acero: el mejor material estructural
para casi todo*

Javier Belzunce 5

*Pasado, realizaciones presentes y
perspectivas de futuro de la Inmunología*

Juan R. de los Toyos 23

*El engranaje que mueve el mundo:
la logística*

Adenso Díaz 46

El análisis químico: evolución y tendencias

María Montes 64

Todos los momentos son críticos. Este también

El pasado mes de febrero se aprobaba, sin ningún voto en contra, la Ley de la Ciencia de Asturias. Representa una apuesta para impulsar la ciencia, la tecnología e incluso la industria. Resulta una ley a la que, por ello, se le ha dado gran trascendencia, también por parte de las autoridades del Principado. Convendrá por tanto hacer un seguimiento de su desarrollo en los próximos años.

Una forma de analizar su contenido es clasificar las medidas

- según que tengan un **carácter esencialmente político-administrativo**, como son: **(i)** las del apoyo presupuestario, en relación con las que se ha señalado un horizonte del 2% del PIB para el año 2030; **(ii)** las orientadas a trabajar para simplificar la gestión (en términos habituales, para rebajar la carga burocrática), de forma que la misma no redunde en una reducción del tiempo necesario para desarrollar las labores científicas;
- o que sean de **índole técnica**; aunque pueda considerarse que estas tienen menor importancia, no es así; se trata de medidas para promover la calidad global del sistema, que hagan a los investigadores sentir que se encuentran en un entorno de búsqueda de esa calidad y en la buena dirección, como son: **(iii)** fomentar el crecimiento del sistema de investigación, a través de la comprobación de la existencia o de la dotación de infraestructuras adecuadas, con una especialización razonable y apostando por nuevas propuestas; **(iv)** impulsar la selección adecuada de personal y la mejor captación posible de talento, así como procurar el mantenimiento de quienes trabajan con empeño y el reconocimiento de los resultados; **(v)** estimular la cooperación entre los miembros del sistema, la promoción interdisciplinar y la colaboración internacional; **(vi)** realizar el seguimiento de la consecución y puesta al día de los objetivos adaptando, si la situación lo precisara, la reasignación o la modificación de las prioridades temáticas.

Cada una de estas medidas deberán vigilarse de forma continua. Por comenzar por el final, resulta muy importante examinar el cumplimiento efectivo de los programas que se vayan abriendo. La respuesta rápida es una variable de idoneidad y de eficiencia en un sistema, para alcanzar ahorros y evitar dentro de un mundo cada vez más competitivo quedarnos atrás en los logros. De ese modo, se podrán modificar las líneas a la vista de los resultados obtenidos, de los cambios científicos que nos lleguen del exterior, o de los intereses industriales y de necesidades específicas de la región. En definitiva, debemos ser conscientes de que la importancia que se da a la ciencia se manifiesta también mediante la valoración oportuna de los objetivos alcanzados y de su contribución a la mejora de la sociedad. Podemos recordar la frase de Hanna Arendt: «*El futuro está en nuestras manos, pero solo si actuamos con responsabilidad y conciencia.*»

En nuestra comunidad autónoma, como apunta el título de esta presentación, este momento también es crítico. Sin duda, la economía de la región tiene un impacto en la ciencia y en la ingeniería diferente en cada una de ellas. En el caso de la ingeniería suele estar especialmente ligado a los temas más candentes de las necesidades de la comunidad. Estamos pasando por el periodo de los fondos de transición que han proporcionado una disponibilidad especial de recursos económicos, y cuyo destino, distribución y uso son cruciales para el futuro.

Si bien hay muchos temas sobre los que pensar, estimo conveniente mencionar aquí la necesidad de energía en forma tecno-económicamente aceptable. No solo por los precios, sobre los que se ha hablado tanto en el año pasado, sino también por disponer de nodos y redes y de distribución y suministro eléctrico. Asturias llegó a consumir alrededor del 10% de toda España y ahora se encuentra en el entorno del 2%. La interpretación de esta caída constata que nuestra industria ha sido de alto consumo energético, derivado de la abundancia de carbón que surgió a finales del s. XIX y hoy en día casi olvidada. Mientras no haya un cambio industrial, parece claro, como he señalado en otra ocasión, que habría sido más pertinente referirse a sustitución energética, en lugar de a transición energética que especifica menos hacia donde moverse. Al respecto, podría citarse otra frase de Arendt, en esta ocasión con tono más optimista: «*El hombre es el único ser que tiene la capacidad de comenzar algo nuevo*».

En este quinto número de nuestra revista cubrimos cuatro temas nuevos, de forma bastante exhaustiva cada uno de ellos. Pretendemos que sirvan de referencia para las personas que se acerquen a cuatro grandes campos científicos y tecnológicos del momento, incorporando bastante detalle sobre la historia, las bases y las perspectivas de cada uno de ellos. Por supuesto, dentro de las limitaciones en una revista de este tipo.

En este año se incide en un campo de materiales, un segundo de aplicación médica, un tercero de gestión de productos y finalmente un cuarto de análisis químico. De forma específica, se comienza por el acero que es un material de gran flexibilidad de uso, que se ha adaptado a aplicaciones de todo tipo y dimensión. También con implicaciones para el mundo farmacéutico, alimentario y de la salud, se trata en el segundo trabajo el gran campo de la Inmunología con sus aplicaciones. La necesidad de productos en distintos lugares y tiempos requiere una gran previsión, así como una disponibilidad de medios y una gestión impresionantes, es decir, de la logística que se trata en el tercer artículo. Y en el último trabajo, se hace una descripción muy amplia de los distintos métodos del análisis químico, y de sus aplicaciones en innumerables problemas.

La revista se edita en papel y, también, en formato digital que puede ser descargado de forma libre a partir de la página web (<https://aaci.es/revista-raaci/>). Como en las cuatro ediciones anteriores, su contenido se presentará en charlas divulgativas que se impartirán en distintos concejos en primavera de 2026. Tanto los artículos como las charlas asociadas del volumen de cada año sirven como base para la elaboración de videos científicos que se presentan al año siguiente en un concurso para alumnos de los dos últimos cursos de ESO, bachillerato y FP que se resuelve en primavera. Sin duda, los cuatro trabajos que recoge este quinto volumen serán incentivadores para ello y contribuirán así en forma diferente a la difusión de temas de ciencia e ingeniería y a su promoción entre los jóvenes.

Terminando, Francisco de Quevedo y Villegas hablando sobre la lectura dijo que leemos para perfeccionar nuestro espíritu y despertar de los letargos tranquilizadores. Esperamos que esta revista sirva también para conocer temas de gran interés y, de alguna forma, perfeccionar el espíritu. Pero en fin no abusemos de la filosofía, pero sí deseamos que este número de la revista os resulte ameno.

¡Un cordial saludo!



Mario Díaz
Presidente de la
Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

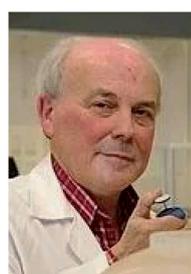
Artículos – Resúmenes



Javier Belzunce

El Acero: el mejor material estructural para casi todo

La humanidad ha utilizado el acero desde épocas remotas (Edad del Hierro, en torno al año 1000 a.C.) y su uso se ha ido incrementando progresivamente con el paso del tiempo hasta convertirlo hoy día en un material insustituible con infinitas y variadísimas aplicaciones. En este artículo se explica cómo es posible conseguir unas propiedades tan interesantes y diferentes utilizando solo hierro y carbono, se describen las variadas microestructuras y propiedades que se pueden obtener utilizando tratamientos térmicos y termo-mecánicos apropiados, se identifican los principales tipos de acero que se están utilizando para fabricar los componentes de acero más demandados por la sociedad actual en muy diversas aplicaciones y se muestran las expectativas e incertidumbres ligadas al uso del acero en un futuro próximo.



Juan R. de los Toyos

Pasado, realizaciones presentes y perspectivas de futuro de la Inmunología

La Inmunología, como disciplina de conocimiento científico que tiene por objeto el estudio del sistema inmunitario, nació, a finales del siglo XVIII, con la práctica de la vacunación frente a las enfermedades infecciosas. A medida que se fue progresando en la caracterización de los distintos componentes del sistema inmunitario, se fue diversificando, de tal manera que ahora tiene intereses en campos tan diversos como la Hematología, la auto-inmunidad, la biología de los trasplantes o la inmunoterapia del cáncer. Las aplicaciones biotecnológicas de componentes inmunológicos para responder a nuevos retos biomédicos, veterinarios, agroalimentarios y medioambientales, propiciaron el desarrollo de la Inmunotecnología en aspectos tales como los inmunoensayos, el inmunodiagnóstico o la inmunoterapia celular. En un futuro más o menos inmediato, se espera que se prosiga ampliamente la vacunación en países con bajos ingresos económicos; que los xenotrasplantes de órganos de cerdo modificados genéticamente lleguen a la clínica; y que la inmunoterapia de los distintos tipos de cáncer alcance un muy deseable alto índice de éxito.



Adenso Díaz

El engranaje que mueve el mundo: la logística

Cuando vamos a un supermercado estamos acostumbrados a tener a nuestra disposición y en perfecto estado decenas de productos, algunos de ellos tras haber recorrido miles de kilómetros. Incluso en tiempos de crisis, como ocurrió con la pandemia de 2020, allí estaban los alimentos que necesitábamos. Quizá no nos hayamos parado a pensar cómo se puede conseguir esto, pero sin duda no debe de ser sencillo. Supone mover miles de productos de un modo coordinado, con muchas empresas, vehículos e instalaciones involucradas, como si de un mecanismo perfecto se tratara. Una conjunción perfecta de estrategia empresarial, diseño de operaciones y tecnología.

Quienes se encargan de que ese mecanismo funcione con esa sincronía son los departamentos de logística de todas esas empresas. Vamos a tratar de explicar aquí qué es eso de la logística, cómo evolucionó a lo largo del tiempo, qué importancia tiene en nuestras vidas, qué decisiones operativas acarrea, y cuáles son los retos que tiene planteados.



María Montes

El análisis químico: evolución y tendencias

El análisis químico, herramienta fundamental de la Química Analítica, ha experimentado desde sus orígenes una evolución constante marcada por las demandas de la sociedad que requiere mejores métodos (más precisos y exactos), más rápidos, más sensibles y adaptados a los cambiantes entornos sociales (p.ej., la creciente evolución de la nanotecnología que demanda la posibilidad de analizar nanoestructuras en variados entornos). En este trabajo se ha intentado recorrer, someramente, la variedad de técnicas analíticas existentes en la actualidad dando idea del abanico de posibilidades que se abren en los diversos campos de aplicación de la disciplina. Además, se ha realizado un esfuerzo para poner más detalle en las técnicas más empleadas o que se encuentran en la mayoría de los laboratorios, pero también en las tendencias de la disciplina, que como se ha comentado, es altamente dinámica y cambiante.

El Acero: el mejor material estructural para casi todo

Javier Belzunce Varela
 Profesor Emérito Honorífico de la Universidad de Oviedo

Resumen- La humanidad ha utilizado el acero desde épocas remotas (Edad del Hierro, en torno al año 1000 a.C.) y su uso se ha ido incrementando progresivamente con el paso del tiempo hasta convertirlo hoy día en un material insustituible con infinitas y variadísimas aplicaciones. En este artículo se explica cómo es posible conseguir unas propiedades tan interesantes y diferentes utilizando solo hierro y carbono, se describen las variadas microestructuras y propiedades que se pueden obtener utilizando tratamientos térmicos y termo-mecánicos apropiados, se identifican los principales tipos de acero que se están utilizando para fabricar los componentes de acero más demandados por la sociedad actual en muy diversas aplicaciones y se muestran las expectativas e incertidumbres ligadas al uso del acero en un futuro próximo.

I. INTRODUCCIÓN

Una división clásica de los materiales que se utilizan en ingeniería consiste en diferenciar entre materiales estructurales y materiales funcionales. Los materiales estructurales se utilizan principalmente para soportar cargas mecánicas de todo tipo, mientras que los materiales funcionales se diseñan específicamente para cumplir una función concreta derivada del hecho de poseer una propiedad determinada. Así, el silicio es un semiconductor que se emplea en virtud de esta característica para fabricar componentes electrónicos; el neodimio y el samario son tierras raras con las que se fabrican imanes permanentes muy potentes ($Nd_2Fe_{14}B$, $SmCo_5$), diferentes tipos de vidrio se utilizan debido a su transparencia y, en un último ejemplo, la zircona (ZrO_2) se emplea como barrera térmica en virtud de su baja conductividad térmica. También existen materiales que pueden ser estructurales en ciertas aplicaciones y funcionales en otras. Por ejemplo, la sílice (SiO_2) se utiliza como aislante eléctrico en los componentes electrónicos, también como fibra óptica para la transmisión de información, pero igualmente como material estructural en los refractarios con los que se construyen las paredes de algunos hornos; o el cobre puro que es, por un lado, uno de los mejores conductores eléctricos, pero también tiene aplicaciones estructurales en virtud de sus buenas propiedades mecánicas combinadas con un excelente comportamiento frente a la corrosión (Smith and Hashemi, 2004).

En este contexto, los aceros en general son buenos conductores eléctricos (sin embargo, la plata, el cobre y el aluminio tienen conductividades eléctricas superiores) y también existen aceros, aleados con 3-4% de silicio, que se utilizan para fabricar núcleos de transformadores en virtud de su excelente comportamiento magnético en esta aplicación particular. De todos modos, el uso normal de los aceros es como material estructural en virtud de sus excelentes propiedades mecánicas.

II. IMPORTANCIA Y DISPONIBILIDAD

El acero es, después del cemento, el segundo material más utilizado por la humanidad. En el año 2023 se han producido en el mundo aproximadamente 1900 millones de toneladas de acero (WSA, 2024)⁽¹⁾.

Pero, en contraste con el cemento, que prácticamente solo se utiliza en construcciones civiles (edificios, carreteras, puentes, presas, muelles de puertos, etc.), el acero es un material excepcionalmente versátil que se utiliza en casi todos los sectores industriales y en innumerables formatos diferentes. Las razones principales que explican la importancia del acero en nuestra sociedad es la abundancia y disponibilidad de los minerales de hierro, la relativa facilidad a la hora de separar el hierro de estos minerales y, especialmente, que con el conjunto enorme de materiales que tienen al hierro como elemento base (aceros y fundiciones de hierro) se pueden obtener unos productos finales útiles, con unas propiedades muy variadas, muchas de ellas imposibles de conseguir con los demás materiales disponibles y, además, a precios muy asequibles.

La casi totalidad de las materias primas que utiliza la humanidad se extraen de la corteza terrestre utilizando técnicas mineras a profundidades normalmente inferiores a un kilómetro, por lo que es ilustrativo conocer la composición de aquella. La Tabla I muestra la concentración (en % en peso) de los 9 elementos químicos más abundantes (la suma de todos ellos alcanza un total de 99.4%) (Ashby and Jones, 1980). Entre todos ellos, el hierro es además el más económico ya que hoy día se extrae con relativa facilidad de los minerales que lo contienen: son normalmente óxidos de hierro que se pueden reducir sin dificultad utilizando reacciones químicas con el carbono o con el hidrógeno. A modo de ejemplo, el aluminio cuesta por unidad de peso unas cinco veces más que el acero común, mientras que el cobre tiene un coste aproximadamente 30 veces mayor y el silicio cuesta 200 veces más.

Tabla I
 ABUNDANCIA DE ELEMENTOS QUÍMICOS EN LA CORTEZA TERRESTRE
 (% EN PESO)

Oxígeno	Silicio	Aluminio	Hierro	Calcio
47	27	8	5	4
Sodio	Potasio	Magnesio	Titanio	Resto
3	3	2	0,4	0,6

(1) Para poner en valor esta enorme cantidad, se puede calcular que correspondería a un bloque de acero que ocupase la extensión de un campo de fútbol y tuviese una altura de 50 km o un cable de 1 cm de diámetro con una longitud tal que daría la vuelta al globo terrestre 80.000 veces.

A título comparativo, se destaca que la producción mundial actual de silicio es de 9 millones de toneladas y la de aluminio (segundo metal que más se produce) alcanza los 70 millones de toneladas, de tal modo que la producción de acero constituye aproximadamente el 95% de toda la producción de materiales metálicos (Our world in data, 2023). Un último dato que pone en valor la importancia del acero en comparación con otros materiales es que la producción anual mundial del conjunto de productos plásticos es cinco veces menor (400 millones de toneladas). Además, los yacimientos de minerales de hierro están muy bien repartidos por todo el mundo, siendo Australia, China, India, Sudáfrica, Brasil, Canadá, EE.UU., Rusia, Ucrania y Suecia los países que tienen hoy día las mayores producciones (WSA, 2024).

Debe también tenerse en cuenta que, en virtud de su magnetismo, el hierro es un metal que se separa muy fácilmente de otros residuos metálicos, de manera que tiene una ratio de recuperabilidad total superior al 70%, siendo así el material más reciclable del planeta. En la actualidad se reciclan en todo el mundo 680 millones de toneladas de acero anuales en forma de chatarra (WSA, 2021). Además, toda la chatarra de acero se recicla una y otra vez para fabricar nuevos productos de acero que mantienen las mismas propiedades que las de los productos que se obtienen con el acero original de partida.

Por otro lado, durante la fabricación del acero se generan otros subproductos que también se reutilizan. Así, las escorias que se generan en los hornos altos, en los convertidores de acero y en los hornos eléctricos se emplean en la fabricación de cementos, firmes de carretera y fertilizantes. Además, parte de los gases que se generan en estos procesos (CO y CO₂) se consumen en las propias plantas de producción de acero o en otras plantas adyacentes para la generación de vapor y/o de electricidad, mientras que otros subproductos, que se recogen en forma de polvo con la ayuda de filtros apropiados, también se reutilizan en virtud de su alto contenido metálico (WSA, 2021).

III. VERSATILIDAD DEL ACERO

El aspecto fundamental que explica la importancia que el acero tiene y seguirá teniendo en nuestra sociedad es la increíble variedad de propiedades que se pueden conseguir utilizando tan solo hierro y carbono. Se pueden obtener desde productos blandos y muy deformables hasta productos extremadamente duros y prácticamente indeformables. Todos estos productos se pueden utilizar en todo el rango de temperaturas (desde el cero absoluto, -273°C, hasta temperaturas superiores a los 1000°C) y en cualquier ambiente, incluidos los más corrosivos, en este caso haciendo uso de los aceros inoxidable.

Los técnicos disponen en la actualidad de miles de aceros diferentes atendiendo a su composición química y tratamiento térmico o termo-mecánico, que se utilizan en la construcción de edificios, puentes, automóviles, tuberías, vías de tren, cables, motores, turbinas, envases y en un sinfín de otras aplicaciones. La Tabla II recoge los usos principales del acero, entre los que

destacan especialmente su utilización en edificación y en la fabricación de infraestructuras (vías de tren, aerogeneradores, puentes, tuberías, etc.), transportes en general y automóviles en particular, equipos mecánicos diversos (grúas, elementos de maquinaria de todo tipo) y productos metálicos muy variados.

Tabla II
USOS DEL ACERO EN DIFERENTES SECTORES, 2023 (WSA, 2024)

Infraestructuras	52%
Equipos mecánicos	16%
Automóvil	12%
Productos metálicos	10%
Otros transportes	5%
Equipamientos eléctricos	3%
Aplicaciones domésticas	2%

Los aceros ofrecen en general la mejor relación prestaciones-coste de todos los materiales disponibles debido al conjunto de propiedades que se relacionan a continuación:

1. Resistencia. Dentro de la extensa variedad de aceros disponibles, existen en el mercado calidades que van desde aceros de baja resistencia (150 MPa) hasta aceros extremadamente duros y resistentes (4000 MPa). A título comparativo, la resistencia máxima que se puede obtener con las aleaciones de aluminio y de titanio es respectivamente 650 MPa y 1350 MPa, mientras que la resistencia máxima de los plásticos no supera los 80 MPa.
2. Rigidez. El acero es uno de los materiales más rígidos, permitiendo así construir estructuras muy estables con alta rigidez a flexión y a torsión⁽²⁾.
3. Tenacidad. Los aceros se caracterizan por poseer una tenacidad muy alta, por lo que las piezas de acero son capaces de soportar fuertes golpes sin romperse y de impedir la propagación de posibles grietas y de otros defectos. Esta propiedad es tan importante que imposibilita el uso de cualquier cerámica en la mayoría de las aplicaciones estructurales.
4. Conformabilidad. Todos los aceros se conforman muy fácilmente a alta temperatura (laminación, forja, extrusión, etc.) y existen también muchas calidades que se pueden conformar sin dificultad en frío (a temperatura ambiente) para generar formas muy diversas, desde chapas, cables y alambres, hasta formas mucho más complejas.
5. Soldabilidad. Los componentes de acero, en su variedad de formas, se unen fácilmente mediante soldadura utilizando procesos de soldeo convencionales.

(2) La propiedad que mide la rigidez es el módulo elástico. El módulo elástico de los aceros (200 GPa) es tres veces mayor que el del aluminio (72 GPa), dos veces mayor que el del titanio (105 GPa) y dos órdenes de magnitud mayor que el de los plásticos.

6. Durabilidad. Muchos componentes de acero se recubren, por ejemplo, con zinc (productos galvanizados) o con estaño (hojalata), para mejorar su comportamiento frente a la corrosión ambiental y, en el caso de que deban prestar servicio en contacto con ambientes muy corrosivos, se puede recurrir a utilizar calidades de la familia de los aceros inoxidables.
7. Coste y disponibilidad. Los productos finales de acero tienen un coste comparativo muy bajo en virtud del bajo coste de las materias primas y de los procesos de fabricación, recuperación y reciclaje. Por otro lado, dada la enorme producción mundial de acero y la amplia distribución de las plantas de fabricación que se reparten por todo el mundo, es un producto dotado de una disponibilidad excelente. De este modo, su precio, además de bajo, es muy estable.
8. Consideraciones ambientales. Los productos fabricados con acero se reciclan muy fácilmente al final de su vida útil. De cualquier manera, la fabricación de acero en las plantas siderúrgicas convencionales genera grandes cantidades de CO₂, que actualmente se pretende reducir sustituyendo el carbono por hidrógeno en el proceso de reducción de los minerales de hierro.

IV. ESTRUCTURA INTERNA DEL ACERO

¿Cómo es posible que un mismo material reúna al mismo tiempo todas las características que se han mencionado en el apartado anterior? Sobre todo, cuando algunas son además contradictorias, como la facilidad para ser conformado con ser prácticamente indeformable o poder ser utilizado en servicios a temperaturas muy bajas y también a temperaturas extremadamente altas.

Para buscar una respuesta satisfactoria, recordemos que el acero es una aleación de hierro y carbono, con porcentajes de hierro superiores al 98%, por lo que debemos empezar por describir la estructura cristalina del hierro puro. Este metal tiene dos estructuras cristalinas estables diferentes en función de la temperatura: el hierro alfa (α , estable entre 1538°C y 1394°C e igualmente por debajo de 912°C) y el hierro gamma (γ , estable entre 1394°C y 912°C). El hierro α tiene una estructura cúbica centrada en el cuerpo, BCC (Body-Centered Cubic), mientras que la estructura del hierro γ es cúbica centrada en las caras, FCC (Face-Centered Cubic). Para visualizar estas estructuras resulta muy apropiada la aproximación consistente en representar el átomo de hierro como una pequeña esfera (con un diámetro atómico a temperatura ambiente igual a 0.248 nm), de modo que en la estructura BCC los átomos de hierro se sitúan en los vértices de un cubo y en el centro de éste, mientras que en la estructura FCC, los átomos de hierro ocupan los vértices del cubo y el centro de sus seis caras (Pero-Sanz, 2004). Así, como se aprecia en la Figura 1, y aunque en principio no lo parezca, las estructuras BCC y FCC del hierro son muy diferentes.

La estructura cristalina FCC tiene la máxima compacidad (el volumen ocupado por los átomos constituyentes es máximo, 74%) y también tiene planos cristalográficos compactos bien distribuidos que facilitan la deformación plástica de la red. La estructura cristalina BCC es sin embargo menos compacta (68%), posee más huecos internos entre sus átomos constituyentes, pero esos huecos son más pequeños, siendo también una red bastante menos deformable que la anterior. Una evidencia clara de las diferencias enormes que existen entre las dos estructuras cristalinas del hierro es que el coeficiente de difusión del carbono a temperatura ambiente es 8 órdenes de magnitud mayor en el hierro alfa, que en el hierro gamma.

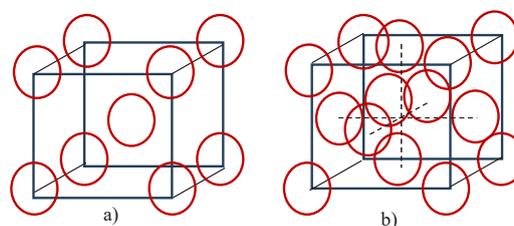


Figura 1. Estructuras cristalinas del hierro, a) hierro alfa (BCC), b) hierro gamma (FCC)

Los aceros son aleaciones de hierro y carbono. El átomo de carbono es mucho más pequeño que el de hierro, por lo que en el acero se sitúa entre los átomos de hierro ocupando los huecos estructurales existentes. La fase de hierro α aleada con carbono se denomina ferrita, mientras que la fase de hierro γ aleada con carbono recibe el nombre de austenita. Además, el carbono forma con el hierro un carburo estable, denominado cementita (Fe₃C, 6.67% C en peso). Existe un último punto importante a la hora de justificar la versatilidad de los aceros: al enfriar rápidamente la austenita (solo es estable a alta temperatura), ésta se transforma en una estructura muy dura denominada martensita (α'). La martensita tiene una estructura tetragonal centrada en el cuerpo, por lo que se puede asimilar a una ferrita que ha sufrido una fuerte deformación plástica en el enfriamiento brusco aplicado, y su excepcional dureza se explica por la presencia de carbono en estado sobresaturado (es tanto más dura cuanto mayor es su contenido de carbono).

De este modo, tomando un acero cualquiera que tiene una composición química determinada (por ejemplo, 99.6%Fe y 0.4%C), es posible obtener productos con microestructuras y propiedades muy diferentes aplicando tratamientos térmicos (ciclos térmicos) adecuados. A modo de ejemplo, la Figura 2 muestra en un diagrama temperatura-tiempo las curvas de transformación de la austenita (fase estable a alta temperatura, en este caso por encima de 850°C, A_{e3}) correspondientes a un acero genérico (se muestran las curvas de inicio y fin de la transformación, 1% y 99%). Si calentamos el acero por encima de 850°C, tendremos una estructura totalmente austenítica (100% γ) que, si la enfriamos lentamente a una velocidad v_1 , se transformará primero en ferrita (α) y luego en perlita (la perlita,

p, es un agregado constituido por láminas de ferrita y cementita). El tamaño de grano de la ferrita y el espaciado entre las láminas que constituyen la perlita disminuyen a medida que la transformación de la austenita tiene lugar a una temperatura menor o, lo que es lo mismo, al utilizar una velocidad de enfriamiento más rápida, v_2 . Si enfriamos el acero aún más rápidamente, v_3 , la ferrita procedente de la transformación de la austenita cada vez aparece más deformada y retiene más carbono (está sobresaturada) y, además, el tamaño de los carburos es menor, dando así lugar a unas estructuras que se denominan bainitas (b). El grado de deformación y la sobresaturación en carbono de la bainita es tanto mayor, y el tamaño de los carburos tanto menor, cuanto menor es la temperatura a la que tiene lugar la transformación, lo que se traduce en un incremento de su dureza y de su resistencia mecánica. Finalmente, si se utiliza una velocidad de enfriamiento aún mayor, v_4 , la austenita se transforma en martensita, α' .

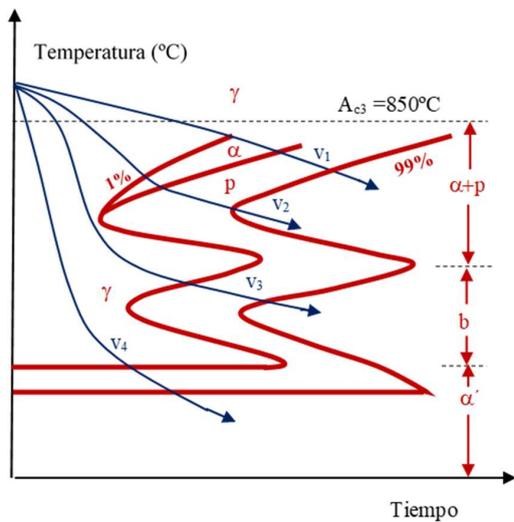


Figura 2. Curvas de inicio (1% de transformación) y fin (99%) de la transformación de la austenita. Transformaciones de la austenita (γ) bajo diferentes secuencias de enfriamiento (v_1, v_2, v_3 y v_4). Acero genérico

El acero con la microestructura ferrito-perlítica es resistente, dúctil, tenaz y fácilmente conformable. Las microestructuras bainíticas tienen mayor resistencia mecánica, pero son menos tenaces y conformables y, finalmente, con la microestructura martensítica se alcanzan los valores máximos de dureza y resistencia a costa de una menor tenacidad (Brooks, 1996). La Figura 3 muestra algunas de estas microestructuras⁽³⁾.

(3) Para revelar la microestructura, se realiza un corte transversal y esa sección se desbasta sucesivamente con papeles abrasivos, de mayor a menor tamaño de grano, se pule a continuación con paños sintéticos y pasta de diamante, normalmente con tamaños de 6 μm y 1 μm y, finalmente, se ataca con el reactivo químico más apropiado para observar aspectos concretos de la microestructura (Metals Handbook Vol. 9, 1985).

Cada acero (composición química particular) tiene sus propias curvas de transformación de la austenita, que podemos utilizar para determinar el tratamiento térmico (temperatura de austenización y régimen de enfriamiento) a aplicar para obtener la microestructura y las propiedades mecánicas requeridas en cada caso concreto (Vander Voort, 1991, ASTM E 407, 1990).

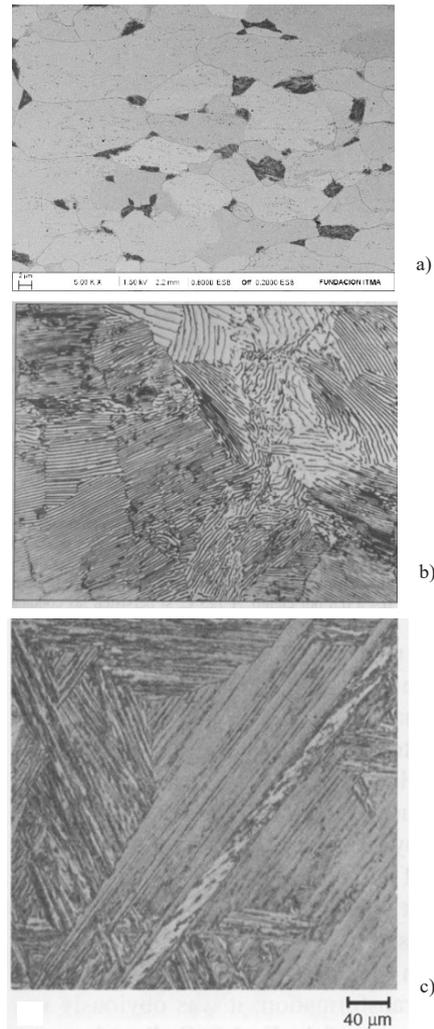


Figura 3. Microestructuras de aceros, a) Fe-0.2%C: ferrito-perlítica, b) Fe-0.7%C: perlítica, c) Fe-0.2%C: martensítica. Micrografías ópticas

Además, con la adición de otros elementos de aleación aparte del carbono (cromo, níquel, molibdeno, etc.), podemos modificar el grado de estabilidad de la austenita, formar otros carburos diferentes al carburo de hierro y actuar sobre las cinéticas de todas estas transformaciones en el sentido deseado. Únicamente con lo expuesto hasta ahora ya se puede empezar a vislumbrar la versatilidad de los aceros como materiales estructurales (recuérdese, materiales cuya misión principal es soportar cargas mecánicas).

En la Tabla III se exponen las propiedades mecánicas (límite elástico, σ_{ys} , resistencia a la tracción σ_{ut} , alargamiento, A y dureza Brinell, HB) que se obtienen en un acero con 0.3%C tras un calentamiento de austenización a 870°C seguido de un enfriamiento lento dentro del horno (recocido), tras un enfriamiento al aire (normalizado) y tras un enfriamiento rápido en un baño de agua (temple) (Harvey, 1982).

Tabla III
PROPIEDADES MECÁNICAS DEL ACERO FE-0.3%C

	σ_{ys} (MPa)	σ_{ut} (MPa)	A (%)	HB
Recocido	345	460	31	126
Normalizado	345	540	32	156
Temple	635	905	17	500

V. PLANTAS DE PRODUCCIÓN DE ACERO

La ruta utilizada hoy día para la producción de los formatos comerciales normales de acero (chapa, barra, redondo, tubo) parte de arrabio (hierro con 4-5% de carbono), producto obtenido en un horno alto mediante la reducción de los minerales de hierro con carbón (coque), o de chatarra proveniente de productos de acero desechados muy diversos. Actualmente, la capacidad productiva mundial de arrabio es de 1470 millones de toneladas (815 y 149 millones de toneladas respectivamente en China e India). Es importante destacar también que en todo el mundo existen 846 hornos altos (557 en China y 88 en India) y se están construyendo 54 más (38 en China y 5 más en India). A este respecto, la política que impera en los principales países industrializados es el desmantelamiento a corto/medio plazo de los hornos altos existentes (Global Energy Monitor, 2024). Existe una segunda vía productiva, mucho menos extendida, consistente en reducir en estado sólido los óxidos de hierro con gas natural para obtener esponja de hierro o prereducidos. Operando de este modo se obtiene un producto, la esponja de hierro, que se convierte en acero en un horno eléctrico. Solo alrededor del 8% de la producción mundial sigue esta segunda vía.

A continuación, se utiliza bien el horno básico de soplado con oxígeno (BOF, “Basic Oxygen Furnace”) o el horno eléctrico de arco (EAF, “Electric Arc Furnace”) para fabricar el acero deseado. La vía del soplado con oxígeno representa actualmente aproximadamente el 70% del acero fabricado en el mundo y utiliza como materia prima principal el arrabio. El resto se fabrica utilizando hornos eléctricos y emplea principalmente chatarra (WSA, 2024). La elaboración del acero concluye llevando a cabo tratamientos específicos del acero líquido en cuchara con objeto de ajustar tanto la composición química como la temperatura final del caldo antes de proceder a su colada para convertirlo en un producto sólido. Actualmente se emplean técnicas específicas de metalurgia en cuchara, que incluyen el soplado con argón para homogeneizar la composición química

y la temperatura del caldo, las unidades de desulfuración (permiten reducir el porcentaje de azufre por debajo de 0.001%) y las de desgasificación (para eliminar los gases disueltos en el baño). Hoy día, la gran mayoría de los productos sólidos de acero se obtienen utilizando la colada continua.

Los desbastes rectangulares o cuadrados (200-250 mm de espesor) y la palanquilla (≈ 150 mm), obtenidos mediante colada continua, se laminan en caliente entre 1200°C y 800°C para fabricar respectivamente chapas, perfiles con diferentes secciones, redondos y tubos, que finalmente se enfrían normalmente al aire. Para la fabricación de chapa fina (con un espesor inferior a 2 mm) o de alambre, es preciso primero decapar el producto laminado en caliente, utilizando para ello baños ácidos que eliminan la capa oxidada superficial, para continuar aplicando procesos concretos de laminación en frío (a temperatura ambiente). Los productos obtenidos de este modo pueden utilizarse directamente en el estado endurecido generado en la laminación en frío o tras tratamientos de recocido, que se utilizan para incrementar la ductilidad del acero a costa de reducir su resistencia mecánica. Hoy día, también es posible aplicar tratamientos térmicos y/o termo-mecánicos específicos en línea con el fin de conferir a los productos finales de acero la microestructura y propiedades deseadas (United States Steel, 1985, Arcelor Mittal, 2007).

VI. MICROESTRUCTURAS Y APLICACIONES

Tal y como se expone en la Figura 4, el aspecto principal a tener en cuenta a la hora de seleccionar el acero más adecuado para fabricar cualquier componente de cualquier equipo o estructura son las condiciones bajo las que va a tener que desarrollar su servicio (cargas mecánicas que debe soportar, temperatura y ambiente concreto en el que prestará servicio, etc.). Con objeto de asegurar un servicio seguro y duradero bajo las condiciones de servicio especificadas, se necesita que el material con el que se propone fabricar el componente citado tenga unas propiedades concretas que, a su vez, se consiguen seleccionando un acero con una microestructura determinada (dependiente de la composición química del acero y del tratamiento térmico o termo-mecánico aplicado).

En los apartados siguientes analizaremos someramente los productos de acero que tienen un mayor interés en la sociedad actual y los aceros concretos que se están utilizando en estas aplicaciones.

VI.1. COMPONENTES VARIADOS UTILIZADOS EN CONSTRUCCIÓN

Nos estamos refiriendo a chapas, tubos, vigas, etc. Las vigas son elementos constructivos largos de sección constante. Esta puede adoptar diferentes formas (cuadrada, redonda, en L, en T en H, ...). El empleo de estos elementos tanto en construcción civil como naval es masivo, por lo que un aspecto fundamental a considerar es que el producto final sea muy barato.

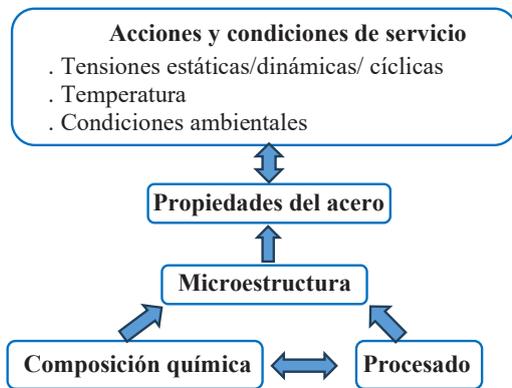


Figura 4. Interacción entre las acciones de servicio y el acero concreto idóneo

Además, también se les exige rigidez, resistencia mecánica, tenacidad para soportar golpes sin romperse, así como soldabilidad para poder realizar uniones económicas y duraderas empleando técnicas convencionales de soldo.

Con objeto de cumplir del mejor modo todos estos requisitos, la mejor opción es el uso de aceros al carbono-manganeso con un contenido de carbono alrededor de 0.2%. Las diferentes formas de las secciones transversales de las vigas se obtienen directamente por laminación en caliente de desbastes, obtenidos mediante colada continua, en los denominados trenes estructurales, seguido de un enfriamiento al aire, para obtener microestructuras ferrito-perlíticas. La Figura 5 resume gráficamente las distintas secuencias de paso de la palanquilla por el tren estructural hasta conseguir el perfil final deseado. Las chapas se fabrican de un modo similar utilizando en este caso trenes de laminación en caliente de chapa, en los que se obtiene el espesor final de chapa deseado.

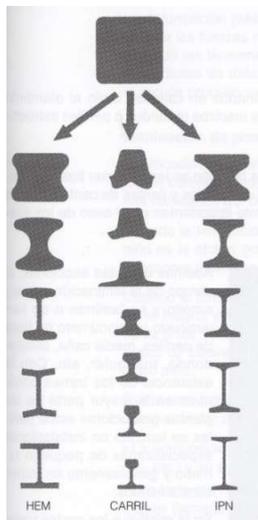


Figura 5. Laminación en caliente de perfiles y carril. Cambio de forma en sucesivas cajas de laminación (Arcelor Mittal, 2007)

Por otro lado, en la Figura 6 se muestra el medio más económico que existe para aumentar la resistencia mecánica de los aceros convencionales, que consiste en incrementar el contenido de carbono, en virtud del aumento de la proporción de perlita (aceros ferrito-perlíticos), aunque en la misma figura también se pone de manifiesto un ligero endurecimiento adicional debido a la reducción del tamaño de grano y a la entrada de manganeso en solución sólida en la estructura del hierro. Sin embargo, el aumento del contenido de carbono del acero reduce drásticamente su tenacidad y su soldabilidad, por lo que el carbono óptimo en estas aplicaciones se sitúa alrededor del 0.2%.

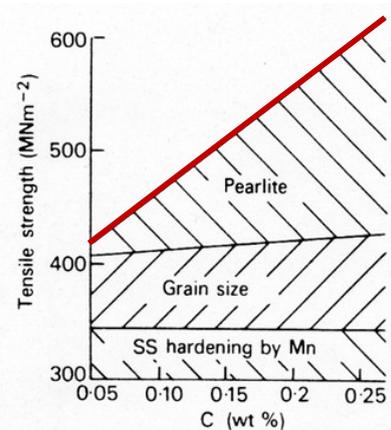


Figura 6. Resistencia mecánica de los aceros al carbono-manganeso (en MPa) con microestructuras ferrito-perlíticas en función del contenido de carbono (Honeycombe and Bhadeshia, 1995)

En el tipo de aplicaciones que se están analizando en este apartado, se puede reducir el peso de las estructuras utilizando aceros con mayor límite elástico. Este es un aspecto de gran interés en el caso de grandes estructuras como aerogeneradores, estructuras off-shore, oleoductos/gaseoductos, grandes puentes, grúas etc. Además, dependiendo de la localización geográfica donde se implanten, debe exigirse también una tenacidad suficiente a la mínima temperatura de servicio esperada en toda su vida útil (en regiones muy frías, podríamos estar hablando de hasta -50°C). La mejor opción bajo estos requisitos son los aceros de alta resistencia y baja aleación HSLA (“High Strength Low Alloyed”), que poseen microestructuras ferrito-perlíticas de grano muy fino. Afinando el grano del acero, se consigue aumentar el límite elástico y, al mismo tiempo, aumentar también su tenacidad a baja temperatura.

Existen diferentes maneras de afinar el grano de los aceros. Las más sencillas y económicas son la adición de un pequeño porcentaje de aluminio (basta 0.02-0.05%Al), la aleación con manganeso (normalmente 1-1.5%), evitar temperaturas excesivas durante la laminación en caliente del producto y utilizar enfriamientos controlados al finalizar la laminación. Sin embargo, hoy día, la mejor opción consiste en utilizar los aceros HSLA junto con técnicas de laminación controlada. Los aceros

HSLA tienen pequeñas adiciones de microaleantes (Nb, Ti, V, normalmente < 0.06%), que se combinan con el carbono y con el nitrógeno (también presente en proporciones muy pequeñas) para formar carbonitruros (XCN; siendo X bien Nb, V o Ti). Estos precipitados, que habitualmente se forman durante la laminación en caliente, evitan el crecimiento del grano austenítico en el calentamiento previo (sobre 1200°C) a la laminación del acero (Ti), retardan la recrystalización de la austenita durante la laminación (Nb) y producen un endurecimiento importante en el enfriamiento final (V). La secuencia de la laminación de estos aceros debe tener lugar en dos etapas, una primera a alta temperatura (se inicia a 1200°C), como en la laminación convencional, seguida de una parada con objeto de continuar el proceso de laminación a temperaturas inferiores (por debajo de 1000°C, en realidad por debajo de T_{nr} , temperatura de no recrystalización de la austenita). Se genera de este modo una austenita deformada (no recrystalizada) y la transformación de la austenita en ferrita en el enfriamiento final da lugar a un tamaño de grano muy fino, que se puede afinar aún más utilizando enfriamientos acelerados (normalmente con duchas de agua). Hoy día, se conoce ya muy bien el efecto que tienen estos microaleantes en la temperatura T_{nr} , en las cinéticas de precipitación de los diferentes carbonitruros y en las cinéticas de la recrystalización de la austenita deformada y como influye todo ello en el tamaño de grano final del acero (Lewellyn and Hudd, 2000). En el esquema de la Figura 7 se expone la laminación en dos etapas (por encima y por debajo de la temperatura de no recrystalización, T_{nr}) y se señalan también las temperaturas que marcan en este caso el final de la laminación y el final de la etapa de enfriamiento acelerado (bobinado).

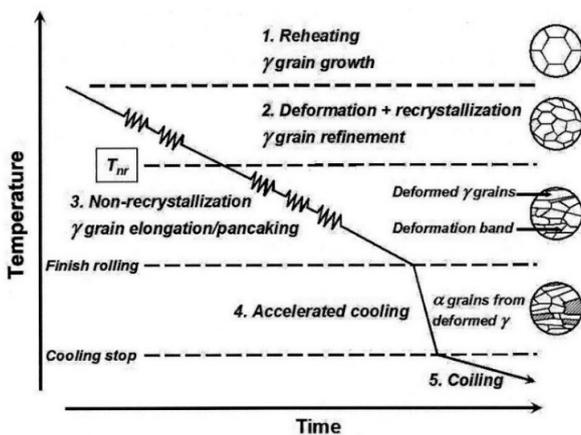


Figura 7. Laminación controlada de los aceros HSLA y evolución del grano (De Cooman and Speer, 2011)

Se obtienen de este modo aceros con contenidos de carbono inferiores al 0.2%, con tamaños de grano ferrítico inferiores a 5 μ m, resistencias mecánicas que alcanzan los 700 MPa y con temperaturas de transición dúctil-frágil en torno a -50°C.

La Figura 8 compara la microestructura de un acero al carbono-manganeso convencional (microestructura ferrito-perlítica bandeada característica de la laminación en caliente) con la de un acero HSLA laminado termomecánicamente (laminación y enfriamiento controlados). Se hace notar el fuerte afino de grano conseguido (las imágenes se han tomado bajo diferente número de aumentos).

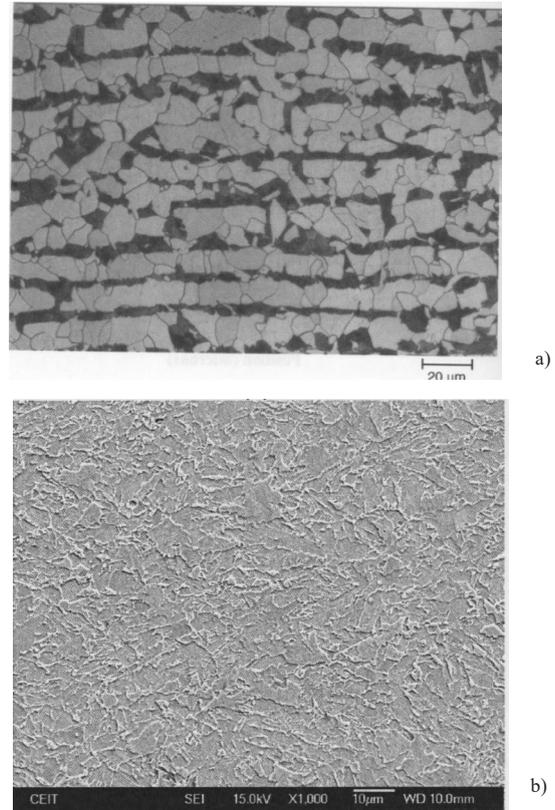


Figura 8. Microestructuras ferrito-perlíticas, a) acero al carbono-manganeso y b) acero HSLA, obtenido tras laminación controlada y enfriamiento acelerado

VI.2. PANELES DE CHAPA FINA UTILIZADOS EN AUTOMOCIÓN

La chapa fina de acero (con un espesor inferior a 2 mm) se fabrica laminando en frío (a temperatura ambiente) un producto plano de mayor espesor, previamente obtenido por laminación en caliente. Tras la laminación en frío, la chapa debe someterse a un proceso de recocido en continuo para conseguir la ductilidad necesaria para conferirles la forma final a los distintos componentes, utilizando operaciones de doblado, embutición y/o estampación en frío. Estos productos se utilizan principalmente en la industria del automóvil, pero también para fabricar utensilios domésticos (lavadoras, frigoríficos, lavaplatos, etc.) y en la producción de envases para conservas.

El acero idóneo para estas aplicaciones debe ser muy fácilmente conformable para conseguir las formas finales y, además, una vez conformado en frío, debe ser todavía capaz de deformarse plásticamente y, de este modo, absorber energía con objeto de cumplir los requisitos de seguridad frente a choques exigidos a las carrocerías de los automóviles actuales.

La Figura 9 recoge la situación de algunas de las familias de acero disponibles en el mercado en un gráfico que representa el alargamiento a tracción (Elongation) frente a la resistencia mecánica (Tensile Strength). El acero tradicional, de muy bajo contenido de carbono, corresponde al globo identificado en el gráfico como “Mild”. En el mismo gráfico se ha representado también la localización de las familias de acero al carbono-manganeso, “CMn”, “HSLA” y los aceros marteníticos “MART” (aceros templados). Estos últimos deben tener muy bajo contenido de carbono para poder ser conformados en frío.

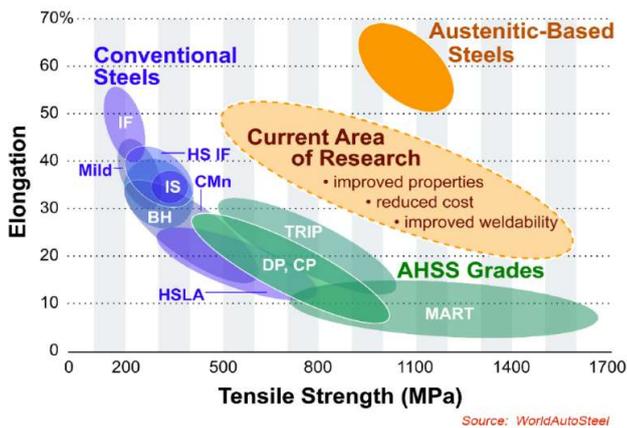


Figura 9. Relación entre el alargamiento a tracción y la resistencia mecánica de diferentes familias de acero (Demeri, 2013)

El acero que se estaba utilizando hasta hace poco para fabricar las carrocerías de los automóviles era un acero de muy bajo contenido de carbono y sin alear (100% ferrítico), por lo que se trataba de un producto relativamente blando, muy dúctil y fácilmente conformable y soldable. Sin embargo, dado que una de las formas más efectivas a la hora de reducir las emisiones de los automóviles de combustión consiste en reducir su peso, está teniendo lugar la sustitución paulatina de aquel acero por otros de mayor resistencia (permiten reducir el espesor de los componentes). Hay que tener en cuenta, además, que el uso de aceros de alta resistencia (mucho menos deformables, Figura 9) en zonas concretas de la carrocería de los automóviles contribuye a garantizar la seguridad de los ocupantes ante choques: La Figura 10 muestra los gráficos tensión-deformación a tracción de aceros con diferentes niveles de resistencia y de deformabilidad, que se utilizan en diferentes partes de los automóviles. Con estos objetivos, se han desarrollado en los últimos 50 años nuevas familias de aceros para sustituir las chapas de acero de muy bajo carbono.

Así, la familia de aceros IF (“Intersticials Free” o aceros libres de intersticiales, Figura 9) son aceros que prácticamente carecen de carbono y de nitrógeno, que proporcionan las mayores conformabilidades (la familia HS IF muestra un cierto endurecimiento por solución sólida). El resto de las familias de acero desplegadas en la Figura 9 son productos de bajo carbono, para asegurar la conformabilidad y la soldabilidad exigidas, con microestructuras variadas, que se obtienen utilizando ciclos térmicos muy bien controlados tras la laminación en frío de las chapas.

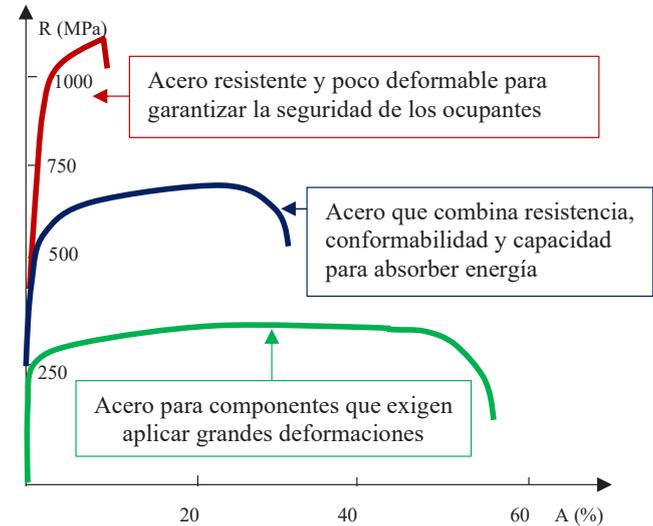


Figura 10. Curvas tensión-deformación típicas de aceros empleados en diferentes partes del automóvil (Keeler *et al.*, 2017)

La Tabla IV indica cual es el factor endurecedor (aumento de resistencia) principal que se utiliza en las diferentes familias de acero expuestas en la misma (Demeri, 2013).

Tabla IV. ALGUNAS FAMILIAS DE ACERO DE ALTA RESISTENCIA DISPONIBLES EN FORMATO DE CHAPA FINA

FAMILIA DE ACERO	MECANISMO PRINCIPAL DE ENDURECIMIENTO
Isotrópico, “IS”	Afino de grano mediante aleación con titanio
Bake Hardening, “BH”	Uso de la difusión del carbono y del nitrógeno
Fase dual, “DP”	Islas de martensita en una matriz de ferrita
Fase compleja, “CP”	Microestructura ferrítica con bainita, martensita y austenita
Plasticidad inducida por transformación, “TRIP”	Con tratamiento térmico para obtener austenita que se transforma en el conformado

En la Figura 11 se destaca el modo como pequeñas adiciones de distintos aleantes modifican las curvas de transformación de

austenita de estas familias de acero para facilitar la obtención de las calidades citadas en este apartado. Además, en la misma figura se ha representado el ciclo térmico que debe aplicarse para obtener un acero DP (Dual Phase), con una microestructura ferrito-martensítica (línea con flechas azules) y el correspondiente a un acero TRIP (TRansformation Induced Plasticity), con una microestructura de ferrita, bainita libre de carburos y austenita retenida (línea con flechas rojas).

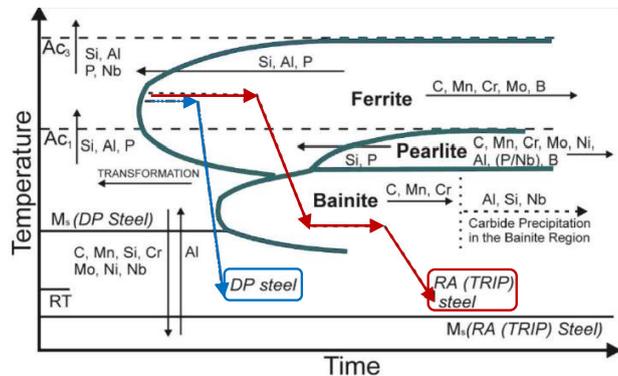


Figura 11. Influencia de los distintos aleantes en el desplazamiento de las curvas de inicio de la transformación de la austenita (se indica con flechas negras) y tratamientos térmicos específicos para obtener las calidades DP (línea con flechas azules) y TRIP (línea con flechas rojas). M_s es la temperatura inicio de la transformación martensítica, RA es austenita retenida y RT es la temperatura ambiente (Demir, 2008)

En la Figura 12 se presentan las curvas tensión-deformación a tracción de diferentes aceros de estas familias (el número indica la resistencia mínima de la calidad, en MPa). Tomando como referencia el acero HSLA de bajo carbono (HSLA320), que tiene una microestructura ferrítica de grano fino, se pone de manifiesto el superior endurecimiento por deformación de los otros aceros, lo que conduce a un significativo aumento de resistencia en el caso de los aceros DP (la resistencia mínima de 600 MPa y 1000 MPa de estos dos aceros depende principalmente de la relación ferrita/martensita en su microestructura dual). En la misma figura también se muestra un acero TRIP. Los aceros de esta familia tienen una capacidad de endurecimiento por deformación aún mayor, en virtud de la transformación de la austenita en martensita que tiene lugar en el propio ensayo de tracción, que también se traduce en un mayor alargamiento. La última curva que se expone en la Figura 12 corresponde a un acero TWIP, con el que se alcanza una resistencia mecánica y una ductilidad mucho mayores (más de 1600 MPa y 40% respectivamente), pero se trata ya de un acero muy aleado (15-30% de manganeso) y, por lo tanto, con un alto coste, que tiene una microestructura austenítica a temperatura ambiente: es un acero de la familia “Austenitic-Based Steels”, que también se había incluido en la Figura 9.

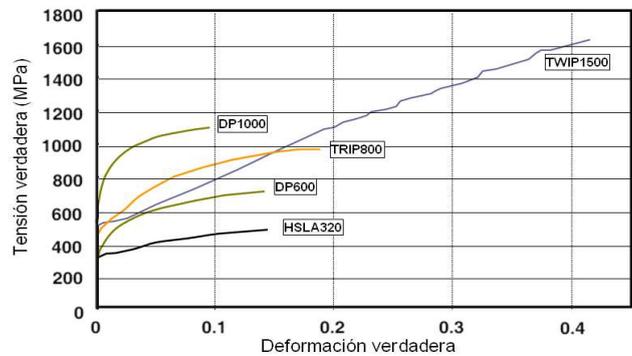


Figura 12. Curvas tensión-deformación a tracción de diferentes aceros de alta resistencia (Artíñez, J.M., 2015)

Para terminar este apartado y a modo de ejemplo, en la Figura 13 se muestran las microestructuras características de un acero DP600 (Figura 13.a) y de un CP800 (Figura 13.b). El primero se caracteriza por tener una fase matriz de ferrita con martensita dispersa (fase blanca), mientras que el segundo tiene una microestructura compleja compuesta por ferrita, bainita, martensita y, probablemente, con algo de austenita retenida.

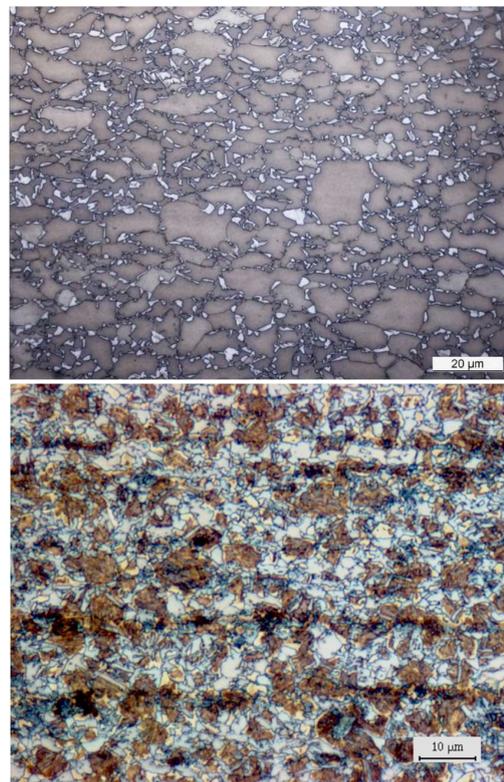


Figura 13. Microestructuras de aceros, a) acero DP600 (0.14%C-1.5%Mn-0.2%Si), b) acero CP800 (0.16%C-1.67%Mn-0.18%Si-0.73%Cr) (Artíñez, 2015)

VI.3. CARRILES Y CABLES DE ALTA RESISTENCIA

Los carriles ferroviarios son un producto de fabricación masiva por lo que es muy importante que tengan un precio muy controlado. Además, para soportar el paso repetido de grandes trenes a altas velocidades es necesario emplear aceros duros y resistentes. Tal y como se había representado en la figura 6, la resistencia mecánica del acero aumenta proporcionalmente con su contenido de carbono hasta alcanzar la composición 100% perlítica (0.77%C). Este acero, sin apenas aleación, tiene una resistencia mecánica de 900 MPa y es el que normalmente se emplea para fabricar las vías de los trenes. La forma del carril se confiere mediante laminación en caliente en un tren de carril (véase la figura 5) y la microestructura final perlítica se obtiene directamente tras el enfriamiento al aire del carril laminado. La Figura 14.a) recoge la microestructura típica de un carril de 0.8% de carbono.

Con una calidad de acero similar se pueden obtener cables con resistencias extraordinariamente altas (hasta 2500 MPa), utilizando procesos de deformación en frío (trefilado). Este tipo de cables se utilizan para soportar los tableros de los grandes puentes y para el pretensado de las estructuras de hormigón armado. No obstante, cuando en la fabricación de cables y alambres se desea conseguir grandes reducciones de sección, debe partirse de una microestructura más deformable, lo que se consigue aplicando un tratamiento de recocido de globulización. Este tratamiento consiste en un calentamiento hasta 780-800°C, seguido de un enfriamiento muy lento entre esa temperatura y 680°C. De este modo se consigue obtener una matriz de ferrita con partículas de cementita esféricas aleatoriamente distribuidas.

De cualquier manera, para fabricar cables y alambres con los mayores valores de resistencia es preciso aplicar un tratamiento denominado “patentado” antes de la deformación en frío, que consiste en calentar el acero (a 900°C en el caso del acero con 0.8%C) y, a continuación, enfriarlo introduciéndolo en un horno mantenido a 450-500°C para obtener una microestructura 100% perlítica muy fina (con una separación interlaminar muy pequeña), tal y como se refleja en la Figura 14.b). Esta microestructura es muy deformable y endurece mucho por deformación, debido tanto a la reducción del espaciado interlaminar como al alineamiento de las colonias de perlita en la dirección de estirado.

La Figura 15 recoge la evolución de la resistencia mecánica de un alambre de acero con 0.9%C, previamente patentado, con el grado de reducción en frío aplicado en el proceso de trefilado. Tal y como puede observarse, operando de este modo es posible alcanzar resistencias enormes. Estos alambres se utilizan para reforzar los neumáticos de los automóviles (tras una gran deformación en frío, se puede alcanzar una resistencia mecánica de hasta 4000 MPa en diámetros de 0.15 mm) y, también, se pueden entrelazar muchas unidades de este tipo de alambres para formar cables con muchas aplicaciones en ingeniería.

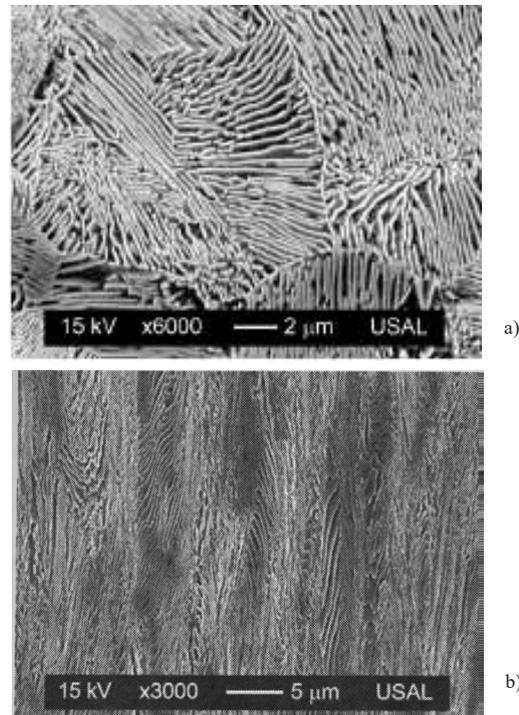


Figura 14. Microestructuras de aceros perlíticos, a) perlita laminar (carril), b) perlita orientada (cable) (Rodríguez et al., 2025)

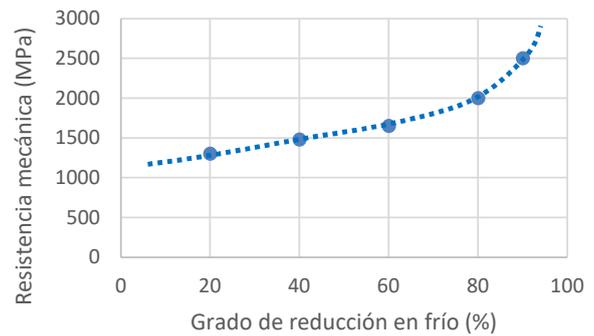


Figura 15. Evolución de la resistencia mecánica de la perlita con el grado de deformación en frío. Acero con 0.9% de carbono patentado (De Cooman, and Speer, 2011)

VI.4. ELEMENTOS VARIADOS DE MÁQUINAS Y MECANISMOS

En este apartado nos referiremos a las piezas sometidas a movimientos rotativos que deben soportar grandes esfuerzos mecánicos en máquinas y mecanismos de todo tipo, como es el caso de los componentes internos de las turbinas y los motores (ejes, bielas, manivelas, cigüeñales, engranajes, soportes, rodamientos, muelles, etc.). La forma, muchas veces compleja, de estas piezas se confiere mediante operaciones de forja en caliente. La Figura 16 recoge una imagen de un proceso de forja. Se aprecia que la forma final de la pieza se obtiene aplastando

el acero caliente utilizando dos matrices (superior e inferior) que tienen la geometría adecuada.

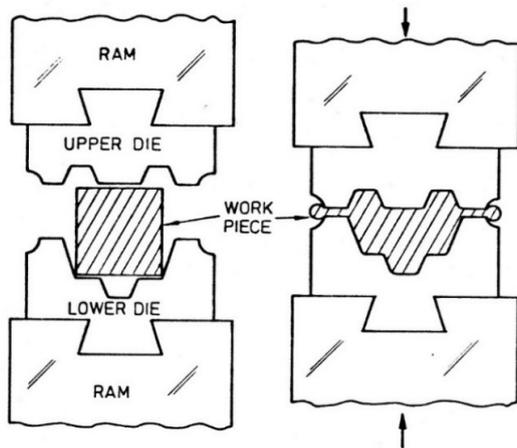


Figura 16. Proceso de forja en caliente de matriz cerrada (Ashby, 1992)

La Figura 17.a) muestra la complicada forma que tiene un cigüeñal y el fibrado mecánico inducido en la forja (alineamiento microestructural que optimiza su comportamiento mecánico). Para obtener esta pieza se parte de un redondo, con el diámetro y longitud apropiados, que se calienta a la temperatura óptima (sobre 1150-1200°C) y, a continuación, se conforma en tan solo dos golpes de forja: en el primero se consigue una preforma y tras el segundo ya se obtiene la forma final definitiva, que se deja enfriar al aire. Esta operación se realiza en tan solo unos pocos segundos. La Figura 17.b) recoge otras piezas con distintas geometrías y tamaños obtenidas también del mismo modo mediante forja.

El acero idóneo para estas aplicaciones debe mostrar alta resistencia ante cargas mecánicas estáticas y cíclicas (resistencia a la fatiga de muy alto número de ciclos) y, al mismo tiempo, debe poseer una tenacidad suficiente que dependerá de la exigencia de cada servicio particular. La combinación óptima de resistencia mecánica y tenacidad se consigue mediante el tratamiento térmico de temple y revenido⁽⁴⁾.

Como se puede ver en la Figura 18, que compara la dureza de las microestructuras ferrito-perlíticas y martensíticas de igual contenido de carbono, el acero templado, obtenido tras austenización completa y enfriamiento rápido (normalmente con agua, velocidad de enfriamiento v_4 en la Figura 2), tiene una microestructura martensítica y es muy duro, tanto más cuanto mayor es su contenido de carbono. Sin embargo, la martensita es frágil, por lo que es necesario aplicar a continuación un tratamiento térmico de revenido, normalmente entre 550°C y 700°C, para obtener de este modo una excelente combinación de resistencia y tenacidad.

(4) El acero endurecido por temple se conoce desde el año 1000 a.C. El uso principal del acero en esa época y en años posteriores tenía fines militares. Los ejércitos de China, Persia, Grecia y Roma necesitaban armas resistentes y duraderas.

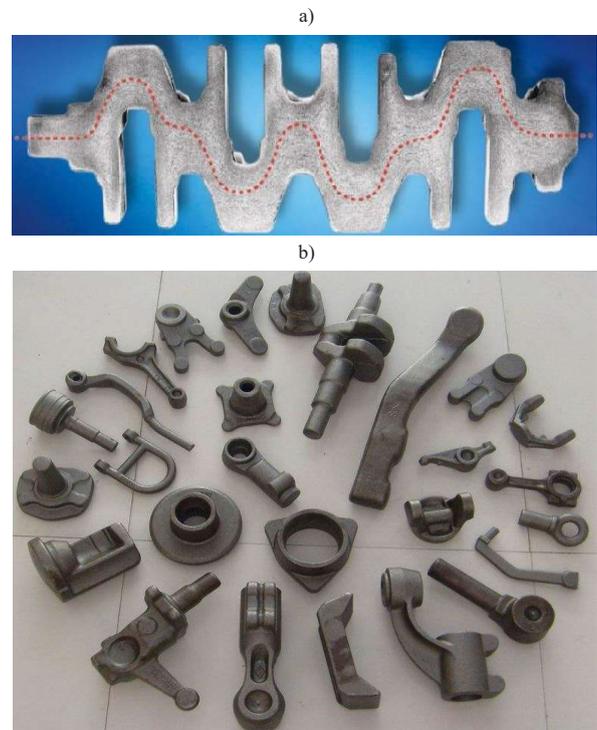


Figura 17. a) Cigüeñal de un automóvil (Pérez, M., 2025), b) piezas forjadas con formas variadas

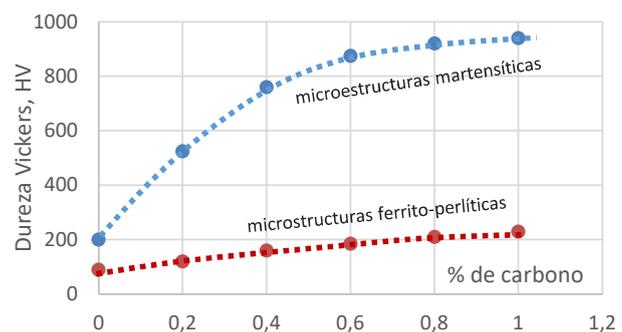


Figura 18. Dureza de las microestructuras ferrito-perlíticas y martensíticas (sin revenir) de los aceros frente al % de carbono (Krauss, 2005)

La alta velocidad de enfriamiento necesaria para templar el acero se consigue fácilmente en los productos de acero al carbono de pequeño espesor (introduciendo las piezas en baños de agua), pero ya no es posible templar el interior de las piezas de acero al carbono de mayor espesor. En estos casos deben utilizarse aceros aleados, siendo los elementos aleantes más utilizados, el cromo, el níquel y el molibdeno.

La adición de elementos de aleación a los aceros desplaza las curvas de transformación de la austenita hacia tiempos mayores (véase la Figura 11, desplazamiento hacia la derecha), posibilitando la obtención de microestructuras martensíticas utilizando regímenes de enfriamiento convencionales.

Hoy día, se conoce con mucha precisión el efecto que tienen los diferentes elementos de aleación en la templabilidad de los aceros (capacidad para obtener microestructuras martensíticas) y, también, la capacidad refrigerante que tienen los diferentes medios utilizados en el temple (agua, aceite, polímeros, etc.).

Una de las características fundamentales que tiene los aceros templados y revenidos es la posibilidad de variar las propiedades de un mismo acero en un extenso intervalo controlando la temperatura utilizada en el tratamiento de revenido (y en un rango menor, controlando el tiempo de este mismo tratamiento). Como ya se ha indicado, los aceros templados con microestructura martensítica son muy duros y resistentes, pero demasiado frágiles, por lo que es necesario aplicar siempre un tratamiento de revenido a temperaturas entre 200°C (máxima resistencia) y 700°C (máxima tenacidad). La Figura 19 recoge la variación del límite elástico σ_{ys} , de la resistencia mecánica, σ_{ut} y de la tenacidad al impacto del acero AISI 4340 con la temperatura utilizada en el revenido.

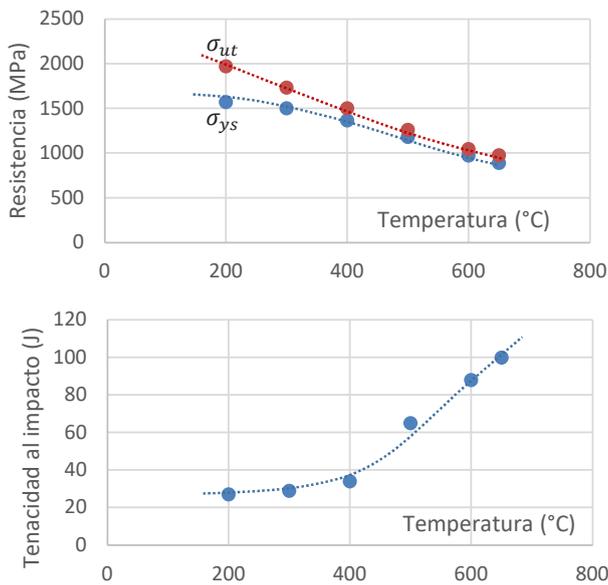


Figura 19. Evolución del límite elástico, σ_{ys} , de la resistencia mecánica, σ_{ut} y de la tenacidad al impacto con la temperatura de revenido (2 horas). AISI 4340 templado: 0.4%C-1.8%Ni-1%Cr-0.25%Mo (Harvey, 1982)

Al calentar el acero en el revenido, precipitan carburos, de modo que la martensita pierde progresivamente carbono, la distorsión estructural producida en el temple se relaja y, a las temperaturas de revenido mayores (> 600°C aprox.), tienen lugar fenómenos de recrystalización, que se traducen en importantes incrementos de la tenacidad a costa de la pérdida de dureza y resistencia. La Figura 20 muestra la modificación microestructural generada al variar la temperatura de revenido del acero 42CrMo4 (0.4%C-1%Cr-0.2%Mo) desde 500°C hasta 700°C. Todos estos cambios microestructurales justifican la

variación de las propiedades mecánicas que se había expuesto en la Figura 19. De este modo, controlando la temperatura y el tiempo del tratamiento de revenido podemos obtener con un mismo acero propiedades mecánicas bien diferentes, perfectamente adaptadas a cada uso particular.

Los aceros aleados templados y revenidos también se utilizan para fabricar componentes para prestar servicios a temperaturas moderadamente altas, hasta unos 600°C (en estos casos debe añadirse cromo hasta un máximo del 9% y 0.5-1% de molibdeno, dependiendo de la temperatura de uso), en elementos de turbinas de vapor y/o turbinas de gas, en centrales térmicas, nucleares y en los sectores químico y petroquímico (fabricación de reactores de todo tipo y tuberías).

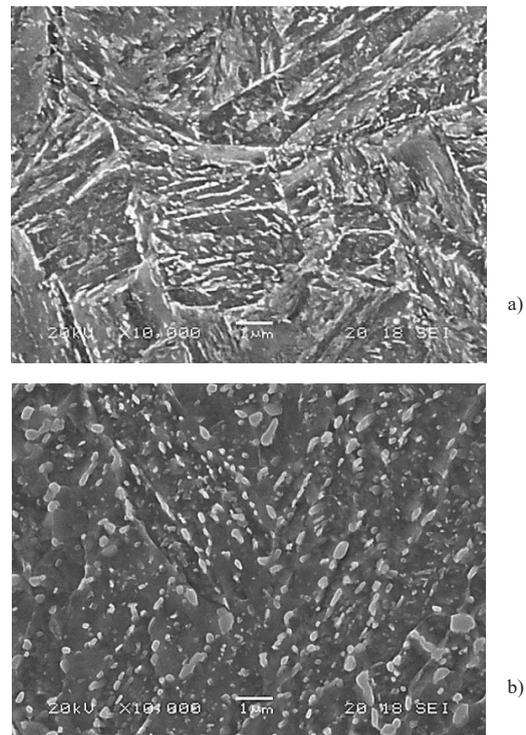


Figura 20. Microestructuras del acero 42CrMo4 templado y revenido, a) revenido a 500°C, 2 horas, b) revenido a 700°C, 2 horas (Zafra, 2021)

El cromo y el molibdeno forman carburos más estables que el carburo de hierro (cementita), permitiendo así alcanzar resistencias mecánicas adecuadas junto con la suficiente resistencia a la oxidación durante la vida útil del equipo (20-30 años) a la temperatura de operación. Los aceros de alto cromo (9%Cr), templados y revenidos, con 0.5-1% de molibdeno y con pequeñas adiciones de wolframio (1-3%), vanadio (0.2-0.3%) y/o niobio (0.06-0.08%) se están utilizando en la actualidad para prestar servicios continuados en el rango de 600-650°C en centrales térmicas y en centrales nucleares (De Cooman and Speer, 2011).

Por último, los aceros Maraging constituyen una familia de aceros con un alto contenido de níquel ($\approx 18\%$) y cobalto (8-12%), prácticamente sin carbono ($\%C < 0.03$) y con pequeñas adiciones de algún otro elemento (Mo, Ti, Zr, B) que, tras el temple, forman una martensita relativamente blanda, que sufre un fuerte endurecimiento en virtud de la precipitación de diferentes compuestos intermetálicos (Ni_3Mo , $FeTi$) en un tratamiento posterior que se realiza a temperaturas similares a las del revenido. La resistencia mecánica de estos aceros en estado de temple se sitúa en unos 800 MPa y sube hasta 2000 MPa tras el tratamiento final.

Los aceros Maraging poseen una buena soldabilidad y la mejor combinación de resistencia mecánica y tenacidad de todos los aceros conocidos. Se utilizan principalmente en aplicaciones militares y aeroespaciales, tales como componentes de misiles, rotores de helicópteros y trenes de aterrizaje de aviones.

La Figura 21 pone de manifiesto el superior comportamiento de esta familia de aceros en comparación con la de los aceros templados y revenidos, aunque, por otro lado, tienen un coste mucho mayor en virtud de su alto grado de aleación.

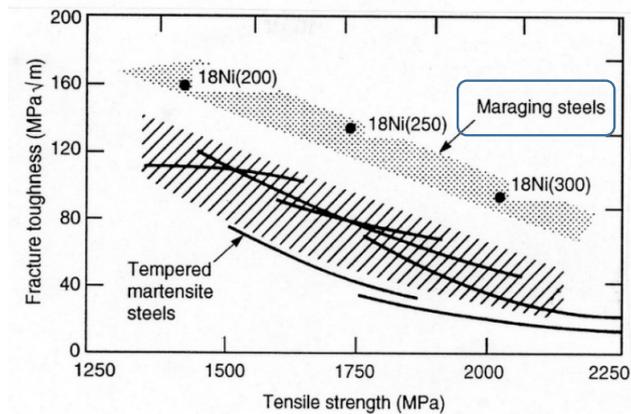


Figura 21. Tenacidad a la fractura frente a resistencia mecánica. Comparación entre aceros martensíticos (templados y revenidos) y aceros Maraging (Magnee *et al.*, 1974)

VI.5. ACEROS PARA HERRAMIENTAS

Se trata de una familia muy concreta de aceros que se utiliza para fabricar las herramientas destinadas a conformar todo tipo de materiales mediante la aplicación de presión (cilindros de laminación, matrices de forja, útiles de estampación, etc.), mediante corte (cizallas, sierras, cuchillos) o por arranque de viruta en operaciones de mecanizado (placas de corte para torneado, fresado, taladrado, etc.), en empleos que pueden tener lugar tanto a alta temperatura como a temperatura ambiente. También se incluyen en esta importante y singular familia, los aceros destinados a la fabricación de moldes permanentes, utilizados para el conformado de metales líquidos y de plásticos (en extrusoras, inyectoras, etc.), las matrices empleadas para compactar polvos en procesos de sinterizado de metales y de cerámicas, así como los aceros utilizados en la fabricación de

todo tipo de herramientas mecánicas (martillos, mazas, tenazas, lijas, punzones, etc), herramientas agrícolas, herramientas utilizadas en excavaciones y en minería.

Como las principales propiedades que se requieren en todas estas aplicaciones son alta dureza, resistencia mecánica y resistencia al desgaste, estas herramientas se fabrican utilizando aceros con alto contenido de carbono y aplicando tratamientos de temple seguidos de revenidos a baja temperatura, en torno a los 200°C (véase la Figura 19). Por otro lado, cuando la herramienta se destina a trabajos que van a tener lugar a alta temperatura (cizalla para corte en caliente, cilindros de laminación, matrices de forja, etc.) es necesario incrementar considerablemente el grado de aleación del acero, utilizando cromo, molibdeno, wolframio, vanadio, elementos carburígenos que forman carburos muy estables, que permiten mantener elevadas dureza y resistencia hasta unos 600°C. La Figura 22 compara la evolución de la dureza con la temperatura de un acero templado y revenido poco aleado (4340) y otro muy aleado. La dureza inicial superior del acero HS18-0-1 (a 200°C) se justifica en virtud de su mayor contenido de carbono.

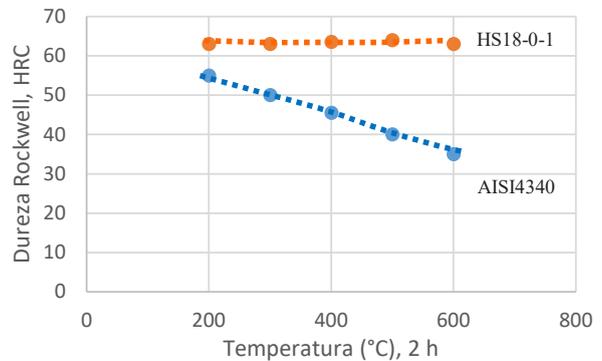


Figura 22. Evolución de la dureza con la temperatura en los aceros AISI 4340 (0.4%C-1.8%Ni-0.8%Cr-0.25%Mo) y HS18-0-1 (0.8%C-18%W-4%Cr-1.1%V) (Roberts *et al.*, 1998)

VI.6. ACEROS INOXIDABLES

El uso de los aceros en aplicaciones industriales tiene una limitación importante que es su escasa resistencia a la corrosión, incluso en situaciones relativamente poco agresivas, como es el caso de los servicios en una atmósfera normal de aire. Con objeto de solventar este problema y asegurar servicios seguros y duraderos se recurre habitualmente a los recubrimientos con zinc o con aleaciones ricas en zinc (productos galvanizados).

Todos los aceros utilizados en automoción (apartado VI.2) se galvanizan para asegurar la vida útil que garantiza el fabricante. De todos modos, también este problema se ha resuelto con éxito desde hace ya mucho tiempo. Se puede constatar que desde el siglo XIX se sabe que la adición de cromo al hierro mejora sustancialmente su resistencia a la corrosión y al calor, pero los primeros estudios serios sobre aceros inoxidable se atribuyen a Guillet (1904) y a Portevin (1909), que ya en esa época

diferenciaron los aceros inoxidable ferríticos, martensíticos y austeníticos (en este último caso, añadiendo níquel, además de cromo) (Cunat, 2002). Hoy día se sabe que si al hierro se le añade un porcentaje mínimo de cromo del 10-12%, la resistencia a la corrosión del acero aumenta ostensiblemente debido a la formación espontánea de una capa muy delgada (de solo unos nanómetros) e invisible de óxido de cromo (Cr_2O_3) que aísla al acero de la atmósfera externa y detiene totalmente el proceso corrosivo.

Los aceros inoxidable se utilizan mucho tanto en partes externas como internas de los edificios, en la fabricación de las infraestructuras necesarias para el procesado de comidas y bebidas, en la industria farmacéutica (hay que evitar la contaminación), así como en los sectores médico y nuclear.

Las diferentes familias de aceros inoxidable se obtienen utilizando el balance apropiado de los elementos de aleación alfégenos (que favorecen la formación de ferrita, BCC: Cr, Mo, Si, Nb, Ti, ...) y gammágenos (estos favorecen la formación de austenita, FCC: C, N, Ni, Mn, ...). El diagrama de Schaeffler nos permite identificar con bastante precisión el tipo de acero inoxidable que se obtiene a partir de su composición química: ferrítico, martensítico, austenítico o dúplex (Figura 23).

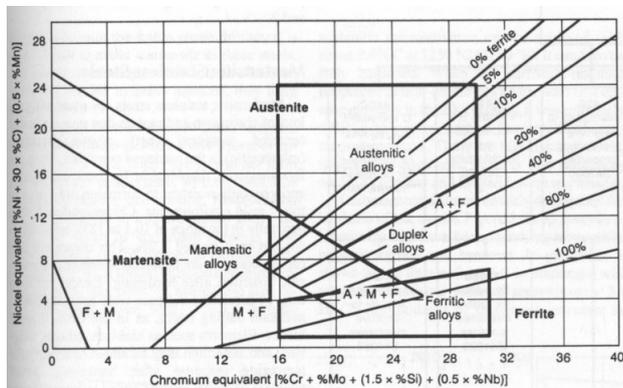
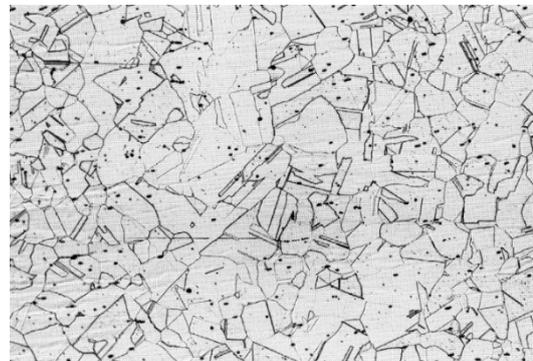


Figura 23. Diagrama de Schaeffler (Kou, 2003)

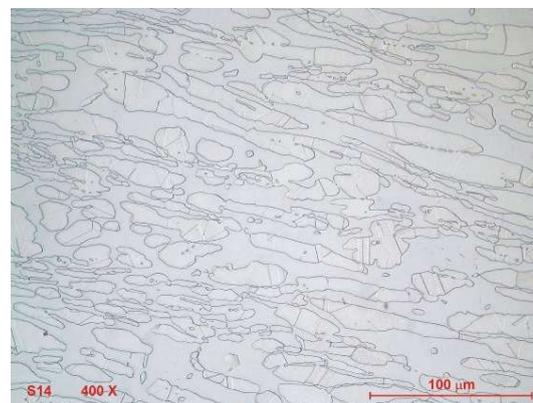
Los aceros inoxidable ferríticos y martensíticos no son muy diferentes de los aceros ferríticos y martensíticos (templados y revenidos) convencionales, respectivamente citados en los apartados VI.1, VI.2 y VI.4. De cualquier modo, la familia de aceros inoxidable austeníticos es sin duda la más importante, ya que actualmente representa el 80% de todas las aplicaciones de los aceros inoxidable (Cunat, 2002).

La combinación de cromo y níquel en las proporciones adecuadas (18-20%Cr y 10-12%Ni) permite estabilizar la austenita a temperatura ambiente. Estos aceros, denominados austeníticos, con muy bajo contenido de carbono (< 0.08%), se caracterizan por poseer una extraordinaria tenacidad en todo el rango de temperaturas, siendo de este modo insustituibles en la construcción de todas las infraestructuras necesarias para trabajar a temperaturas inferiores a la del nitrógeno líquido (<-196°C). Se utilizan así, por ejemplo, para fabricar depósitos

y tuberías destinadas a almacenar y transportar determinados gases licuados (el hidrógeno debe enfriarse hasta -253°C y el helio hasta -269°C o 4K). El diagrama de Schaeffler de la Figura 23 identifica también una cuarta familia de aceros inoxidable, los aceros dúplex, que tienen una microestructura con porcentajes aproximadamente iguales de ferrita y austenita (50/50) y propiedades intermedias entre las de esas dos familias. La Figura 24 recoge las microestructuras típicas de un acero inoxidable austenítico y de otro dúplex.



a)



b)

Figura 24. a) Acero inoxidable austenítico (18%Cr-10%Ni-0.08%C), b) acero inoxidable dúplex (22%Cr-5%Ni-2.5%Mo-0.03%C-0.15%N) (Castro, 2002)

Una última aplicación fundamental de los aceros inoxidable ferríticos y austeníticos, en virtud de su interés práctico, consiste en la fabricación de equipos y componentes para prestar servicios a temperaturas muy elevadas, desde 700°C hasta 1200°C, para lo que se debe incrementar la cantidad de cromo en la aleación hasta contenidos del 25-30% para soportar las temperaturas más elevadas durante largos periodos de tiempo (aceros refractarios).

VII. CONSIDERACIONES FINALES

El acero es el material que ha tenido un mayor impacto en la historia de la humanidad. Fue el material que permitió alcanzar las mayores prestaciones en las armas y herramientas utilizadas

en la edad del Hierro (sobre el año 1000 a.C.) y con el acero se construyeron también las armas más poderosas durante la Edad Media (WSA, 2023). Asimismo, fue el material que impulsó la revolución industrial (segunda mitad del siglo XVIII y siglo XIX), el que ha permitido el desarrollo económico de los países más desarrollados y, también, aunque este punto no se ha tratado en este artículo, se sigue utilizando en la fabricación de las armas más sofisticadas y destructoras que existen en la actualidad.

Pero el acero no es un material del pasado. La producción mundial de acero continúa creciendo sin pausa (se ha multiplicado por diez desde 1960 hasta la actualidad y se ha doblado en los últimos 20 años) y se están desarrollando nuevos tipos de acero y novedosos procesos de fabricación a un ritmo cada vez más rápido, por lo que sin duda seguirá teniendo también un papel fundamental en el futuro.

La eficiencia de los procesos que se utilizan en la fabricación de los aceros mejora día a día. Los procesos de naturaleza discontinua se están transformando paulatinamente en procesos continuos y la automatización de estas instalaciones crece sin pausa. De este modo, hoy día, convertidores soplados con oxígeno de 350 toneladas de capacidad de carga convierten el arrabio en acero en menos de 40 minutos, la colada de lingotes casi ha desaparecido, habiendo sido prácticamente sustituida por la colada continua. Los trenes de laminación reversibles, en los que la chapa entra una y otra vez por cada lado de la caja, dieron paso a los procesos de laminación continuos, en los que la chapa pasa sucesivamente a través de 6 o 7 cajas de laminación alineadas para obtener el espesor final del producto en tan solo unos pocos segundos. También el recocido en campana de las bobinas laminadas en frío, que duraba varios días, se ha sustituido por el recocido continuo, que logra los mismos efectos en unos pocos minutos y los tratamientos térmicos en línea son ya una práctica habitual en las plantas transformadoras siderúrgicas (Llewellyn and Hudd, 2000). En la actualidad existen ya plantas compactas en las que los desbastes delgados obtenidos por colada continua se laminan directamente, permitiendo así el paso continuo desde el caldo líquido hasta el producto final de acero bobinado en menos de 15 minutos.

Como consecuencia de todos estos avances, la producción de una tonelada de acero requiere ahora la mitad del consumo de energía que se necesitaba hace 30 años y la mano de obra necesaria se ha dividido por cuatro (WSA, 2024). Por otro lado, el uso de distintos tipos de sensores en las líneas de producción en combinación con sistemas expertos específicamente desarrollados, permiten detectar inmediatamente cualquier mínima alteración del proceso productivo y restaurar instantáneamente las condiciones operativas que aseguran la calidad deseada de los productos finales (European Commission, 2006).

En otro orden de cosas, desde la segunda mitad del siglo XX, el empleo de técnicas como la difracción de rayos X y la microscopía electrónica de alta resolución, tanto de barrido como de transmisión, así como el uso de la microsonda electrónica, han permitido conocer con la mayor precisión las

microestructuras de los aceros, identificar hasta sus más mínimos detalles y cuantificar sus distintos componentes. La resolución de las técnicas microscópicas ha alcanzado ya en estos momentos el rango atómico. Por otro lado, el uso de la difracción de electrones retrodispersados (EBSD, “Electron Back Scatter Diffraction”) permite precisar los tamaños de las diferentes unidades microestructurales, conocer su orientación cristalográfica y también su grado de deformación local interna. Hoy día, utilizando todas estas técnicas y alguna aún más sofisticada pero menos accesible, se conocen casi todos los detalles que identifican cada una de las microestructuras de los aceros y, lo que es todavía más importante, permiten diseñar la microestructura óptima (elegir la mejor composición química y el tratamiento térmico o termo-mecánico necesario) para conseguir las propiedades deseadas, que aseguren el mejor comportamiento bajo las condiciones de cada servicio concreto.

En todos los países industrializados existen numerosos grupos de investigación involucrados en el desarrollo de nuevos aceros. Citaremos aquí tan solo alguna de las principales líneas de trabajo actuales en este campo.

El desarrollo de aceros en formato de chapa fina para la industria del automóvil continúa sin pausa. Están apareciendo nuevas calidades de chapa para automóvil de las familias de aceros de fase compleja, CP, aceros bainíticos libres de carburos y aceros TRIP y TWIP (Austenitic-Based Steels en la Figura 9) y muchas de ellas se terminan comercializando para satisfacer las nuevas necesidades industriales (Pütz *et al.*, 2023), (Artímez, 2015).

Otra línea de investigación de gran interés consiste en la adaptación de estas nuevas calidades disponibles en formatos de chapa fina a formatos de chapa gruesa, lo que requiere realizar las modificaciones pertinentes tanto en la composición química de los aceros como en sus sistemas de producción.

En lo que respecta a los aceros para carril, recientemente se han desarrollado los carriles con microestructura bainítica, con los que se pueden conseguir prestaciones superiores a las de los carriles perlíticos, pero su implantación industrial es todavía escasa (Bai *et al.*, 2025), (Króllicka *et al.*, 2021).

Es necesario comentar también los avances que están teniendo lugar con los aceros templados con reparto del carbono (“quenching and partitioning, Q&P”) a la hora de competir con los aceros templados y revenidos de alta resistencia (Speer *et al.*, 2005), (Tan *et al.*, 2023). También se sabe que los aceros endurecidos por dispersión de óxidos (Oxide Dispersion Strengthened, ODS) permiten incrementar la temperatura máxima de servicio de los aceros disponibles en la actualidad, pero su entrada en el mercado exige todavía completar los programas de investigación ya en marcha (Wang *et al.*, 2021), (Zhao *et al.*, 2024).

Un último punto que merece la pena destacar es la necesidad de desarrollar nuevos aceros capaces de almacenar y transportar con seguridad hidrógeno a presión, que sean menos susceptibles al fenómeno de la fragilización por hidrógeno, con objeto de utilizar este vector energético en sustitución de los combustibles

fósiles para combatir el cambio climático (Arniella *et al.*, 2022), (Yamabe *et al.*, 2015), (Rajabipour and Melchers, 2018).

Los científicos e ingenieros disponen de herramientas informáticas, que utilizan bases de datos termodinámicos y fisicoquímicos junto con modelos ya bien contrastados de difusión en estado sólido, para determinar las fases presentes y su evolución con el tiempo a cualquier temperatura, conocida la composición química del acero y su historia térmica. Utilizando también modelos específicos de transmisión de calor, resulta posible reproducir la evolución microestructural que tiene lugar durante cualquier tratamiento, incluyendo fenómenos tales como crecimientos de grano, recristalización y precipitación, para predecir finalmente la microestructura final del acero al término de su proceso productivo (Figura 25).

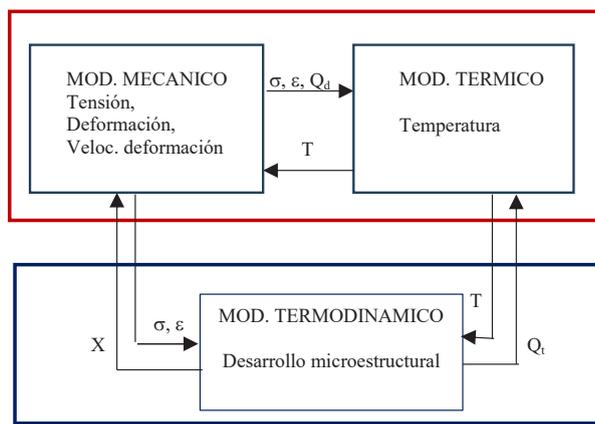


Figura 25. Uso de datos termodinámicos junto con modelos mecánicos y de transmisión de calor para predecir la microestructura y propiedades de los aceros. Tensión, σ , deformación, ϵ , temperatura, T , calor generado en la deformación, Q_d , calor generado en la transformación, Q_t , fracción volumétrica de fases, X (Pietrzyk and Majed, 2017)

Es posible también realizar estimaciones microestructurales precisas en la aplicación de ciclos de soldeo o al utilizar procesos de fabricación aditiva que implican cambios locales muy bruscos de temperatura (en estos dos últimos casos, es necesario además introducir modelos que reproduzcan también fielmente los procesos de solidificación) (Babu, 2009, DebRoy *et al.*, 2018, Ou *et al.*, 2018).

Con todos estos resultados es posible, a continuación, alimentar modelos micromecánicos y también modelos de daño (inicio y crecimiento de grietas) con objeto, tanto de deducir las propiedades mecánicas fundamentales finales del acero, como estimar su comportamiento ante las solicitaciones del servicio (Del Busto, 2017, Martínez-Pañeda and Betegón, 2015).

Conviene por último recordar que la ruta convencional de fabricación de acero en las siderúrgicas integrales (recuérdese que de este modo se fabrica el 70% del acero mundial, mientras que el resto se hace en hornos eléctricos utilizando chatarra) consiste en la reducción de los minerales de hierro (óxidos de

hierro) en un horno alto, obteniéndose arrabio, utilizando coque (carbón) como agente reductor, seguido de la oxidación del arrabio, con objeto de eliminar el exceso de carbono y el resto de elementos no deseables, operación que se lleva a cabo en un horno básico de fabricación de acero mediante soplado de oxígeno. Esta ruta está actualmente muy penalizada en Europa como consecuencia de las políticas ambientales vigentes, ya que supone la emisión de aproximadamente 2 toneladas de CO_2 por cada tonelada de acero fabricado. La industria del acero es de este modo responsable del 7-9% de las emisiones totales mundiales de CO_2 , cantidad que supera las emisiones de todo el parque automovilístico (WSA, 2024). A este respecto, la comunidad siderúrgica internacional se ha fijado el objetivo de alcanzar la situación de cero emisiones en el año 2050 (Global Energy Monitor, 2024).

La mejor forma de alcanzar la meta propuesta, con objeto de minimizar el calentamiento global terrestre, es llevar a cabo la reducción directa de los minerales de hierro utilizando hidrógeno verde como reductor (hidrógeno obtenido mediante la electrolisis del agua utilizando energía eléctrica renovable). Debe utilizarse un gas muy rico en hidrógeno (90% H_2 -10% H_2O) precalentado a 900°C para conseguir la reducción de los óxidos de hierro (Immonen *et al.*, 2025), (Wang *et al.*, 2025). El subproducto que se obtiene en estas reacciones es agua (H_2O), en vez de CO_2 . A continuación, estos prereducidos de hierro, junto con chatarra, se convierten en acero en un horno eléctrico de arco, utilizando también en estas instalaciones energía eléctrica derivada de energías renovables. Esta es la única vía de la que se dispone para anular completamente las emisiones indeseables que se producen en la fabricación de acero. De cualquier manera, la implantación de esta tecnología a nivel mundial, todavía en fase de desarrollo, va a depender en gran medida del precio del hidrógeno verde, que hoy día dista aún mucho de ser competitivo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a rAACI por la invitación recibida para escribir este artículo sobre esta temática particular. Quiero también agradecer el hecho de haber vivido en una sociedad civilizada y desarrollada que me ha permitido cursar estudios universitarios de ingeniería y también me gustaría recordar en este momento las lecciones del profesor Pero-Sanz en la Escuela de Minas de Oviedo que, ya en la década de los años 70 del siglo pasado, me mostró por primera vez el diagrama hierro-carbono y me explicó de un modo muy claro y a la vez riguroso el modo de controlar las transformaciones de los aceros. Bajo su dirección realicé mi tesis doctoral, que consistió en el estudio de la embutición de chapas finas de aceros dulces con objeto de evitar el fallo de la chapa durante su conformado. A partir de aquí, ya como profesor de la universidad de Oviedo en el departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica, mi actividad investigadora se centró siempre en el estudio de las propiedades mecánicas de los aceros y en el modo

de controlarlas modificando sus microestructuras. Agradezco vivamente la colaboración del resto de profesores que han formado parte de nuestro grupo de investigación SIMUMECAMAT y, muy especialmente, a los centenares de estudiantes y egresados con los que he tenido el placer de trabajar en el desarrollo de proyectos de investigación aplicada, la mayoría de ellos con la participación de empresas, a las que también agradezco la confianza y la financiación recibidas.

REFERENCIAS

- Arcelor Mittal (2007). *El proceso siderúrgico*, Arcelor Mittal, Asturias, España.
- Amiella, V., Zafra, A., Alvarez, G., Belzunce, J. and Rodríguez, C. (2022). Comparative study of embrittlement of quenched and tempered steels in hydrogen environments, *International Journal of Hydrogen Energy*, 47: 17056-17068.
- Artímez, J.M. (2015). *Ciclos térmicos, microestructuras y aptitud al conformado de aceros duales ferrito-martensíticos*, Tesis doctoral, Universidad de Oviedo.
- Ashby, M.F. (1992). *Materials selection in mechanical design*, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.
- Ashby, M.F. and Jones, D.R.H. (1980). *Engineering Materials: An introduction to their properties and applications*, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.
- ASTM E 407 (1990). *Standard test methods for microetching metals and alloys*, Annual Book of ASTM Standards, Philadelphia, EE.UU.
- Babu, S.S. (2009). Thermodynamic and kinetic models for describing microstructure evolution during joining of metals and alloys, *International Materials Reviews*, 54 (6): 333-367.
- Bai, L.Q., Ding, Z.Y., Wang, J.L., Xie, Z.J., Yang, Z.N. and Sang, C.J. (2025). Predicting mechanical properties of bainitic rail steels based on microstructure digitalization and machine learning, *Journal of Materials Research and Technology*, 35: 2136-2143.
- Brooks, C.R. (1996). *Principles of the heat treatment of plain carbon and low alloy steels*, ASM International, Materials Park, Ohio, EE.UU.
- Castro, H. (2002). *Tenacidad a la fractura y resistencia a la fatiga de barras corrugadas de acero inoxidable*, Tesis doctoral, Universidad de Oviedo.
- Cunat, P.J. (2002). *Manual de aceros inoxidables de Euro Inox*, The European Stainless Steel Development Association, Luxemburgo.
- DebRoy, T., Wei, H.L., Zuback, J.S., Mukherjee, T., Elmer, J.W., Milewski, J.O., Beese, A.M., Wilson-Heid, A., De, A. and Zhang, W. (2018). Additive manufacturing of metallic components-Process, structure and properties, *Progress in Materials Science*, 92: 112-124.
- De Cooman, B.C. and Speer, J.G. (2011). *Fundamentals of steel product physical metallurgy*, Association of Iron & Steel Technology, EE.UU.
- Del Busto, S. (2017). *Análisis numérico de la fragilización por hidrógeno mediante modelos de fisura cohesiva*, Tesis doctoral, Universidad de Oviedo.
- Demery, M.Y. (2013). *Advanced high-strength steels*, ASM International, Ohio, EE.UU.
- Demir, B. (2008). The hardenability of austenite with different alloy content dispersion in dual-phase steels, *Materials Processing Technology*, 208: 75-84.
- European Commission (2006). *European Steel Technology Platform, ESTEP. From a strategic research agenda to implementation*, European Commission, Bruselas, Bélgica.
- Global Energy Monitor. 2024. *Pedal to the Metal. Building momentum for iron and steel decarbonization*, Report, Global Energy Monitor (<https://globalenergymonitor.org>).
- Harvey, P.D. Edit. (1982). *Engineering properties of steel*, American Society for Metals, Ohio, EE.UU.
- Honeycombe, R.W.K. and Bhadeshia, H.K.D.H. (1995). *Steels. Microstructure and properties*, Edward Arnold, Londres, Reino Unido.
- Immonen, J., Weingaertner, D., Ketkaew, J., Prasher, R. and Powell, K.M. (2025). Process intensification and comparison of electrolytic hydrogen green steel plants for industrial decarbonization, *Journal of Cleaner Production*, 490: 144812.
- Keeler, S., Kimchi, M. and Mooney, P.J. (2017). *Advanced high-strength steels application guidelines*, World Auto Steel, World Steel Association, Bruselas, Bélgica.
- Kou, S. (2003). *Welding metallurgy*, John Wiley and Sons Inc., New Jersey, EE.UU.
- Krauss, G. (2005). *Steels. Processing, structure and performance*, ASM International, Ohio, EE.UU.
- Królicka, A., Lesiuk, G., Radwanski, K., Kuziak, R., Janik, A., Mech, R. and Zygmunt, T. (2021). Comparison of fatigue crack growth rate: Pearlitic rails versus bainitic rails, *International Journal of Fatigue*, 149: 106280.
- Llewellyn, D.T. and Hudd, R.C. (2000). *Steels. Metallurgy and applications*, Butterworth-Heinemann, Oxford, Reino Unido.
- Magnee, A., Drapier, J.M., Dumont, J., Coutourdis, D. and Hadbraken, L. (1974). *Cobalt-containing high strength steels*, Cobalt Information Centre, Bruselas, Bélgica.
- Martínez-Pañeda, E. and Betegón, C. (2015). Modeling damage and fracture within strain-gradient plasticity, *International Journal of Solids Structures*, 59: 208-215.
- Metals Handbook, Vol. 9 (1985). *Metallography and Microstructures*, Metals Handbook, American Society for Metals, Ohio, EE.UU.
- Ou, W., Mukherjee, T., Knapp, G.L., Wei, Y. and DebRoy, T. (2018). Fusion zone geometries, cooling rates and solidification parameters during wire arc additive manufacturing, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 127: 1084-1094.
- Our world in data (2023) (<https://www.ourworldindata.org>).
- Pérez, M. (2015). *Tratamientos térmicos globales y superficiales idóneos para optimizar el comportamiento en servicio de las estampas de acero H13 utilizadas en la forja de cigüeñales*, Tesis doctoral, Universidad de Oviedo.
- Pero-Sanz, J.A. (2004). *Aceros. Metalurgia física, selección y diseño*, Cie Inversiones Editoriales Dossat, Madrid, España.
- Pietrzyk, M. and Majed, L. (2017). Perceptive review of ferrous micro/macro material models for thermo-mechanical processing applications, *Steel Research International*, 88 (10): 1700193.
- Pütz, F., Fehlemann, N., Göksu, V., Henrich, M., Könemann, M. and Münstermann, S. (2023). A data driven computation microstructure analysis on the influence of martensite banding on damage in DP-steels, *Computational Materials Science*, 218: 111903.
- Rajabipour, A. and Melchers R.E. (2018). Service life corrosion pitted pipes subject to fatigue loading and hydrogen embrittlement, *International Journal of Hydrogen Energy*, 43: 8440-8450.
- Roberts, G., Krauss, G. and Kennedy, R. (1998). *Tool steels*, ASM International, Ohio, EE.UU.
- Rodríguez, R., Balboa, I., Ayaso, J. and Toribio, J. (2025). Evolución de la cementita durante el trefilado de aceros perlíticos: Efecto sobre la fractura anisótropa en presencia de entallas, *41 Encuentro del Grupo Español de Fractura*, Vitoria, España.
- Smith, W.F. and Hashemi, J. (2004). *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de los materiales*, McGraw Hill Interamericana, Mexico.
- Speer, J.G., Rizzo Assunção, F.C., Matlock, D.K. and Edmonds, D.V. (2005). The Quenching and Partitioning process: Background and recent progress, *Materials Research*, 8 (4): 417-423.
- Tan, X., Lu, W., Guo, N., Song, B., Rao, X., Xu, Y. and Guo, S. (2023). Effect of tempering and partitioning (T&P) treatment on microstructure and mechanical properties of a low-carbon low-alloy quenched and dynamically partitioned (Q-DP) steel, *Materials Science & Engineering A*, 872: 144968.
- United States Steel (1985). *The making, shaping and treating of steel*, Association of Iron and Steel Engineers, Pittsburg, Pennsylvania, EE.UU.
- Vander Voort, G.F. Edit. (1991). *Atlas of time-temperature diagrams for irons and steels*, ASM International, Ohio, EE.UU.
- Wang, J., Zhang, X., Daniel, T., Sadhukhan, J. and Liu, L. (2025). Environmental analysis of hydrogen integration in decarbonizing the UK iron and steel industry: A comparative study of progressive and disruptive technical routes, *Applied Energy*, 390: 125762.
- Wang, Y., Xu, S. and Jia H. (2021). Influence of Zr addition on the microstructure and mechanical properties of 9CrTi-ODS steels, *Nuclear Materials Energy*, 29: 101101.
- WSA (2021). *Steel-the permanent material in a circular economy*, World Steel Association, Bruselas, Bélgica.
- WSA (2023). *The Steel Story*, World Steel Association, Bruselas, Bélgica.

- WSA (2024). *World Steel in Figures*, World Steel Association, Bruselas, Bélgica.
- Yamabe, J., Awane, T. and Matsuoka, S. (2015). Investigation of hydrogen transport behaviour of various low-alloy steels with high-pressure hydrogen gas, *International Journal of Hydrogen Energy*, 40: 11075-11086.
- Zafra, A. (2021). *Study on hydrogen diffusivity and embrittlement of quenched and tempered 42CrMo4 steel*, Tesis doctoral, Universidad de Oviedo.
- Zhao, Z., Cao, Y., Zhang, Y., Fu, A., Zhang, R., Zhong, Y., Li, J., Fang, Q., Liu, B. and Liu Y. (2024). Creep behaviour of a novel ODS ferrite steel reinforced with ultra-fine $Y_2(Zr_{0.6}, Ti_{0.4})_2O_7$ particles, *Materials Characterization*, 215: 114231.

Pasado, realizaciones presentes y perspectivas de futuro de la Inmunología

Juan R. de los Toyos

Profesor Emérito Honorífico de la Universidad de Oviedo
Área de Inmunología, Departamento de Biología Funcional

Resumen- La Inmunología, como disciplina de conocimiento científico que tiene por objeto el estudio del sistema inmunitario, nació, a finales del siglo XVIII, con la práctica de la vacunación frente a las enfermedades infecciosas. A medida que se fue progresando en la caracterización de los distintos componentes del sistema inmunitario, se fue diversificando, de tal manera que ahora tiene intereses en campos tan diversos como la Hematología, la autoinmunidad, la biología de los trasplantes o la inmunoterapia del cáncer. Las aplicaciones biotecnológicas de componentes inmunológicos para responder a nuevos retos biomédicos, veterinarios, agroalimentarios y medioambientales, propiciaron el desarrollo de la Inmunotecnología en aspectos tales como los inmunoensayos, el inmunodiagnóstico o la inmunoterapia celular. En un futuro más o menos inmediato, se espera que se prosiga ampliamente la vacunación en países con bajos ingresos económicos; que los xenotrasplantes de órganos de cerdo modificados genéticamente lleguen a la clínica; y que la inmunoterapia de los distintos tipos de cáncer alcance un muy deseable alto índice de éxito.

infestación, se han formulado otros puntos de vista complementarios tales como la **teoría del daño celular** como señal de alarma que dispara la actuación del sistema inmunitario.

Un aspecto central al desarrollo de las respuestas inmunitarias es cómo los estímulos que las inducen son presentados al sistema inmunitario. De manera constitutiva e inherente a la propia funcionalidad del sistema inmunitario, éste reconoce y reacciona a estímulos internos al sistema, de modo que el sistema inmunitario se autorregula y controla a sí mismo. Así, la autovigilancia impuesta por el sistema inmunitario asegura el mantenimiento de la propia identidad tisular.

En condiciones fisiológicas normales, el sistema inmunitario reconoce “lo propio” y reacciona controladamente frente a lo propio, de modo que es tolerante para lo propio –condición denominada **autotolerancia**–. Esta autotolerancia no viene determinada congénitamente sino que es “aprendida” y establecida a varios niveles. Y como sistema biológico lábil, en ocasiones, el sistema inmunitario reacciona “equivocadamente” frente a lo propio; entonces, se “rompe” la autotolerancia y sobreviene la **“autoinmunidad”**. Cuando esta autoinmunidad tiene consecuencias patológicas, se manifiestan las **enfermedades autoinmunitarias**. La **hipersensibilidad** es un tipo de respuesta inmunitaria desmesurada, en ocasiones, frente a moléculas inocuas.

El sistema inmunitario puede ser deficiente en alguno(s) de sus componentes, manifestándose las **inmunodeficiencias**, que pueden ser **primarias** (congénitas) o **secundarias** (adquiridas, como consecuencia de factores o episodios adversos, como puede ser la malnutrición o el padecimiento de una infección).

I. CONCEPTO, SIGNIFICADO Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA INMUNOLOGÍA

I.1. CONCEPTO Y SIGNIFICADO DE LA INMUNOLOGÍA

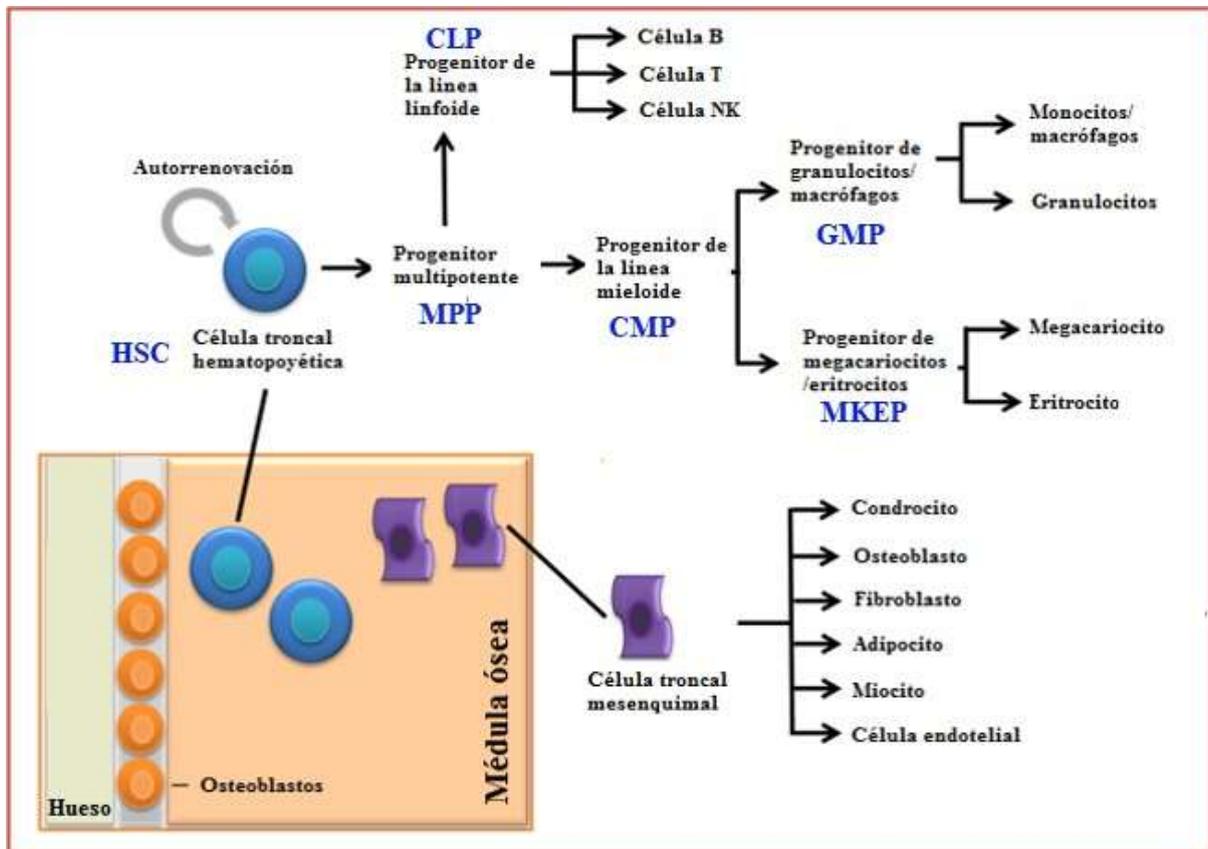
La **Inmunología** es la ciencia biomédica que se ocupa del estudio del sistema inmunitario y del desarrollo de las respuestas inmunitarias.

El sistema inmunitario, propio de los Vertebrados, está configurado por genes, moléculas y células, con algunas localizaciones anatómicamente estructuradas, como la médula ósea, el timo o los ganglios linfáticos.

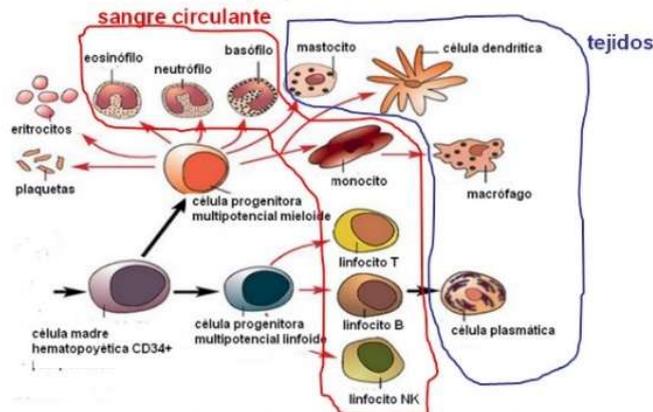
Biológicamente, el término **“inmunidad”** se refiere a la resistencia que presentan y desarrollan los Vertebrados frente a las infecciones e infestaciones por patógenos y parásitos. En este sentido, la función primigenia que se atribuye al sistema inmunitario –el “guardián” de nuestro organismo– es actuar “en defensa propia” frente a los agentes infecciosos y parásitos. Consecuentemente, se dice que el sistema inmunitario, tal como hoy lo conocemos, ha sido modelado a lo largo del tiempo por su interacción multiseccular con los patógenos y parásitos. Según este punto de vista, la **inmunovigilancia** llevada a cabo se basa primariamente en la **distinción entre lo “propio” y lo “extraño” o lo “propio modificado”**. No obstante, puesto que también se desarrollan respuestas inmunitarias en ausencia de infección o

I.2. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

En los Mamíferos, todas las células del sistema inmunitario se originan a partir de precursores residentes en la médula ósea. Inicialmente, esos precursores tienen una pluripotencialidad celular como las de los primeros estadios embrionarios; a partir de ellos, de forma programada, surgen derivados hematopoyéticos más diferenciados que dan lugar a toda la diversidad de células sanguíneas, entre las cuales se encuentran las células del sistema inmunitario (Figura 1).



Diferenciación de las células madre hematopoyéticas humanas CD34+



Las células madre hematopoyéticas CD34+, en contacto con células adherentes del estroma y bajo la influencia de factores solubles de diferenciación, dan lugar a progenitores multipotentes, más diferenciados, de los cuales derivan la serie linfóide y la serie mieloide

Figura 1. Esquema de la generación de células del estroma de la médula ósea y de la sangre. Las HSCs (células madre o troncales hematopoyéticas) son células con capacidad de autorrenovación que pueden diferenciarse en cualquier tipo celular. Los MPPs (progenitores multipotentes) todavía pueden diferenciarse en cualquier tipo celular, pero no pueden dividirse continuamente, por lo que deben ser renovados a partir de HSCs. Los CLPs (progenitores de la línea linfóide) se diferencian en los tipos celulares linfoides, mientras que los CMPs (progenitores de la línea mieloide) originan los tipos celulares mieloide a través de GMP (progenitor de granulocito-macrófago) o MKEP (progenitor de megacariocito-eritrocitos). Adaptado de Yin, Li *J Clin Invest.* 2006 May;116(5):1195-201 <https://www.immunology.org/es/public-information/immunolog%C3%ADa-bitesized/organos-y-tejidos/medula-osea>

Las Figuras 2-11 hacen referencia a los principales tipos celulares implicados en el desarrollo de las distintas respuestas inmunitarias.

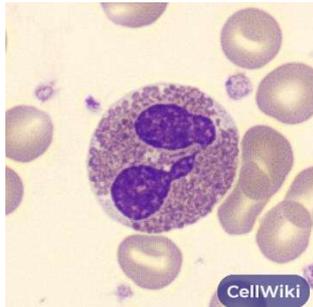


Figura 2. Eosinófilo

<https://www.cellwiki.net/es/c/%C3%A9lulas/granulocitos-eosinofilo-segmento>

Los **esosinófilos** tienen una vida media en la circulación sanguínea de 6 a 12 horas antes de migrar a los tejidos en donde permanecen durante varios días. Intervienen en la defensa frente a infestaciones intestinales y en procesos crónicos de hipersensibilidad.

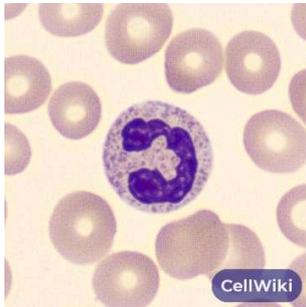


Figura 3. Neutrófilo

<https://www.cellwiki.net/es/c/%C3%A9lulas/granulocitos-neutrofilos-banda>

Los **neutrófilos o granulocitos polimorfonucleares** son los leucocitos más abundantes en sangre periférica. Son fundamentalmente células fagocíticas.

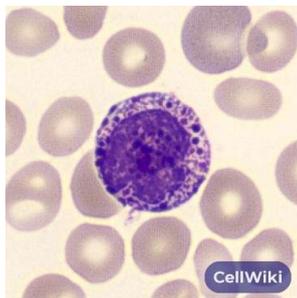


Figura 4. Basófilo

<https://www.cellwiki.net/es/c/%C3%A9lulas/granulocitos-basofilo-segmento>

Los **basófilos** conforman el tipo de leucocito menos abundante en la sangre; son muy parecidos a los mastocitos o células cebadas.

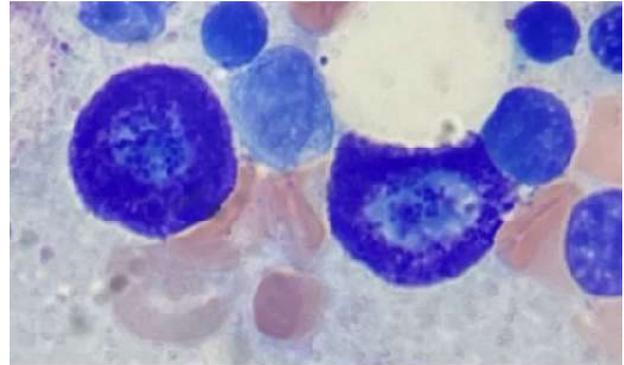


Figura 5. Dos mastocitos en la médula ósea
Mast cell (29 January 2025). In Wikipedia.
https://en.wikipedia.org/wiki/mast_cell

Los **mastocitos o células cebadas**, en el tejido conectivo y en las mucosas, median las reacciones alérgicas.

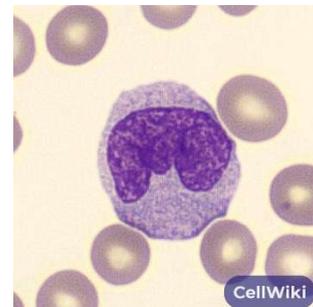


Figura 6. Monocito

<https://www.cellwiki.net/es/c/%C3%A9lulas/monocitos-monocitos>

Los **monocitos** circulantes, al cabo de unas 8 horas, emigran a distintos tejidos, donde se convierten en macrófagos.

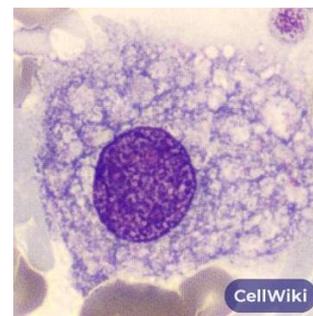


Figura 7. Macrófago

<https://www.cellwiki.net/es/c/%C3%A9lulas/monocitos-macrofagos>

Los macrófagos tisulares derivan de los monocitos circulantes. Con ellos, configuran el **sistema mononuclear fagocítico**; son células fagocíticas, y **procesadoras y presentadoras de antígenos**.

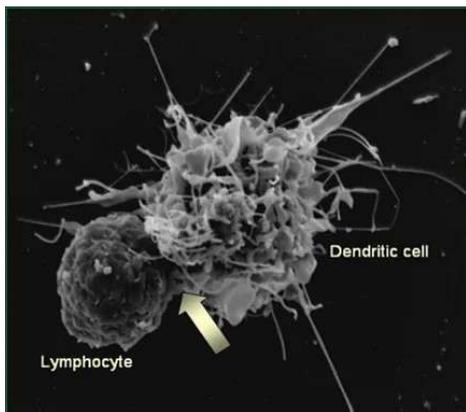


Figura 8. Célula dendrítica presentando antígeno a linfocito T

https://i.namu.wiki/i/oFZDvIBRgaFvQNOvFvqAnqUek0KC35LIMHISQVYTuL8KJ3WQfheky4ZR4Pw564_8Ma7qCi05I87CVFSNuzNZiDVfyfuLt8U2e09iHwqYqjUzy8UsI0ejOli4XdF2By4C8nd4bCp2-4TQHj6fgwMw.webp
 (reproducida de acuerdo a la licencia CC BY-NC-SA 2.0 KR
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/kr/>)

Las **células dendríticas**, muy emparentadas con los macrófagos, son también fagocíticas, y activamente procesadoras y presentadoras de antígenos a los linfocitos T.

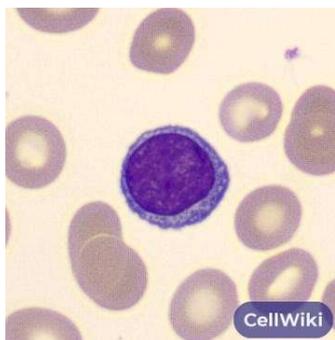


Figura 9. Linfocito

<https://www.cellwiki.net/es/c%C3%A9lulas/linfocitos-linfocitos>

Los pequeños **linfocitos B** (que se diferencian y maduran en la médula ósea) y **T** (que se diferencian y maduran en el timo) son morfológicamente indistinguibles. Poseen receptores antigénicos específicos. Tras estimulación antigénica, se activan y derivan a **linfoblastos** que proliferan, originando un clon. La mayor parte de las células de ese clon se diferencian a **células B y T efectoras**; el resto permanece como **células B y T memoria**, de larga vida media, y que median las **respuestas inmunitarias secundarias adaptativas**.

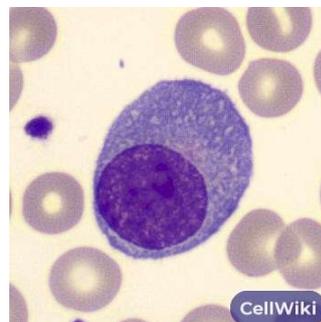


Figura 10. Célula plasmática

<https://www.cellwiki.net/es/c%C3%A9lulas/linfocitos-celula-plasmatica>

Las **células plasmáticas** son el estadio final de diferenciación de las células **B** efectoras. Tienen un retículo endoplasmático muy desarrollado que arrincona al núcleo. Son activamente productoras de **anticuerpos**.

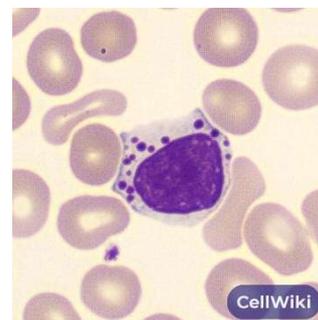


Figura 11. Linfocito NK granular grande

<https://www.cellwiki.net/es/c%C3%A9lulas/linfocitos-kg>

Los **linfocitos NK** son mayoritariamente **linfocitos granulares grandes**, con varios gránulos gruesos en el citoplasma. Morfológica y funcionalmente, son muy parecidos a los **linfocitos T CD8⁺ citotóxicos/citolíticos**. Unos y otros llevan a cabo sus acciones citolíticas por medio de la liberación del contenido de esos gránulos, entre los cuales se encuentran **perforina y granzimas**.

Atendiendo a la naturaleza de los mecanismos implicados en el desarrollo de las respuestas inmunitarias, se distingue entre:

- **inmunidad humoral**: mediada por componentes solubles, tales como los **anticuerpos** o el **complemento sérico**; e
- **inmunidad celular**: mediada directamente por células, como las **fagocíticas**, los **linfocitos T citotóxicos** o las **células NK**.

Atendiendo al origen de esos mecanismos, se habla de:

- **inmunidad innata o natural**: de origen congénito, heredado, de tal manera que las características de las correspondientes respuestas inmunitarias son repetitivamente constantes y no experimentan variaciones, Son

- ejemplo de elementos de inmunidad innata el **complemento sérico** y las **células NK** (“**natural killer**”); e
- **inmunidad adquirida o adaptativa**: caracterizada porque las correspondientes respuestas inmunitarias se modifican y experimentan variaciones, en sucesivas actuaciones, lo que lleva a distinguir entre **respuesta primaria y respuestas secundarias**, cada vez más perfeccionadas. Son ejemplo de elementos de inmunidad adaptativa el incremento en la **afinidad de los anticuerpos** y las características de los **linfocitos B y T memoria** de las respuestas secundarias en comparación con los **linfocitos B y T de la respuesta primaria**.

I.3. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA INMUNOLOGÍA

En su desarrollo histórico, la Inmunología surgió, inicialmente, de la Microbiología; y secundariamente, de la Hematología. Un conocido inmunólogo, refiriéndose a la Inmunología como disciplina, describió sus comienzos como “una rama insignificante de la Microbiología” (Klein. “*Immunology. The Science of Self-Nonself Discrimination*”. Wiley, New York, 1982). Mucho antes, Topley (“*An Outline of Immunity*”. Arnold, London, 1933) escribió que “el estudioso de la inmunidad se interesa por todos aquellos datos relacionados con los mecanismos implicados en la enfermedad infecciosa”. En la actualidad, el ámbito de la Inmunología se ha ampliado notablemente; y tiene intereses en campos tan diversos como la autoinmunidad, la biología de los trasplantes o la inmunoterapia del cáncer. En breve espacio de tiempo, ha pasado a ser una disciplina de estatuto autónomo, innovadora y creadora de conceptos y técnicas propios, a la vez que mantiene su carácter interdisciplinar por sus relaciones con otros campos del saber.

En su “History of Immunology” (“*Fundamental Immunology*”, 5th Edition. W.E. Paul, Editor, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003), la profesora Mazumdar distingue los siguientes períodos:

- **Una primera etapa marcada por las prácticas de la vacunación y el primer desarrollo de la serología (1790-1950).**

Se suele decir que la Inmunología comenzó cuando, en 1796, el médico rural inglés, Edward Jenner, “vacunó”, por primera vez, al niño de 8 años, James Phipps, frente a la viruela humana, utilizando materiales derivados de pústulas resultantes de la infección en humanos por la viruela vacuna. El término “**vacunación**” fue posteriormente ampliado por Louis Pasteur para referirse a la inducción de protección frente a cualquier patógeno.

Elias Metchnikoff identificó las **células fagocíticas** y describió, también por primera vez, la **fagocitosis**, en 1844, sentando las bases de la inmunidad celular innata (Kaufmann SHE, 2019).

Entre 1889 y 1892, comenzó la sueroterapia, principalmente por medio de von Behring, Kitasato y Wernicke, que generaron

inmunoseros terapéuticos, derivados de animales, frente a varias enfermedades infecciosas (Figura 12).

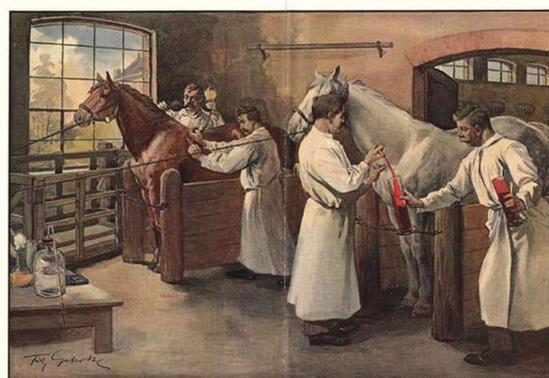


Figura 12. Ilustración de 1905, de Fritz Gehrke, que muestra la obtención de sueros de caballo antidiftéricos en Marburg, Alemania (figura adaptada de “*Inmunotecnología y sus aplicaciones*” Capítulo 7)

Junto con Paul Ehrlich, identificaron los **anticuerpos neutralizantes de toxinas bacterianas**. Paul Ehrlich, en sus descripciones de la “Teoría de las cadenas laterales” (1900), había acuñado el término “**immunkörper**” (“**anticuerpo**”) para referirse a las formas solubles de cadenas laterales que neutralizaban a las toxinas.

Se inició así el desarrollo del conocimiento de la **inmunidad humoral adaptativa**.

En 1905, los pediatras austriacos Clemens E. von Pirquet y Béla Schick fueron los primeros en describir la **enfermedad del suero**: los efectos adversos derivados de la aplicación repetida de proteínas heterólogas presentes en los sueros antitoxina de caballo.

Las observaciones experimentales de Hans Buchner, Jules Bordet, Paul Ehrlich y Richard Pfeiffer condujeron al descubrimiento del **sistema del complemento sérico** (1895) y de sus propiedades antibacterianas.

Karl Landsteiner (1868–1943) desarrolló el concepto de **hapteno**; y, en 1931, una técnica para la diferenciación serológica de eritrocitos humanos que le permitió describir el **sistema ABO de los grupos sanguíneos**. Diez años más tarde (1941), descubrió el **factor Rh** en los eritrocitos de monos Rhesus.

- **La etapa de la Inmunoquímica, de las inmunoglobulinas y de los antígenos (1930-1960).**

Una primera aproximación a la naturaleza cierta de los anticuerpos se debe a Heidelberger y Pedersen, quienes, en 1937, por medio de ultracentrifugación en el laboratorio del profesor Svedberg, Instituto de Química Física de la Universidad de Upsala, Suecia, hicieron observaciones relativas al peso molecular de anticuerpos de conejo y caballo específicos para la ovoalbúmina y para los polisacáridos tipo I y III del neumococo.

Paralelamente, Tiselius, y Kabat, en el mismo Instituto, estudiaron, mediante **electroforesis**, la movilidad de las proteínas séricas mayoritarias, utilizando parte de los mismos materiales analizados por Heidelberger y Pedersen. A ellos se debe la observación de que la fracción sérica con actividad de anticuerpo se asocia mayoritariamente a las **gammaglobulinas**, designadas también por esta razón como **inmunoglobulinas**.

Edelman, en los Estados Unidos de América, y Porter, en Gran Bretaña, desentrañaron la estructura de las inmunoglobulinas o anticuerpos entre 1950 y 1960 (Figura 13).

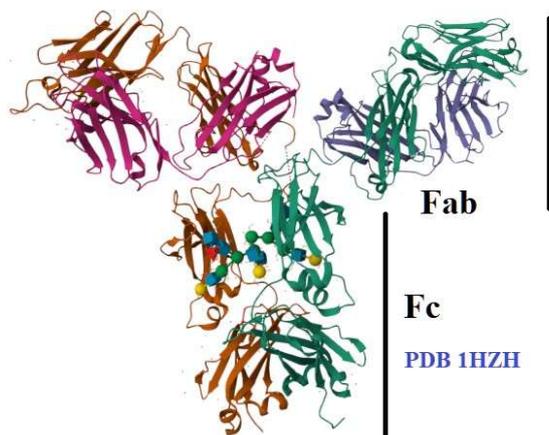


Figura 13. Estructura cristalina de una IgG humana, con su típica forma de Y <https://www.rcsb.org/structure/1HZH>

- **La etapa de la Inmunología celular y de las teorías selectivas (1950-1990).**

En este período, tuvo lugar la identificación del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)**, H2 del ratón y **HLA humano** (“Antígenos Leucocitarios Humanos”), por George Snell (1903–1996), Jean Dausset (1916–2009), y Baruj Benacerraf (1920–2011); la descripción de diversas teorías respecto a la síntesis de anticuerpos, con la **teoría de la selección clonal** de Burnet y Talmage (1957), hasta que, en 1958, Gustav Nossal y Joshua Lederberg proporcionaron evidencias convincentes de que cada célula individual produce un anticuerpo de una única **especificidad antigénica**; y la formulación de la hipótesis de la **tolerancia inmunológica**, por Macfarlane Burnet (1954) y Peter Medawar (1960).

La tolerancia inmunológica fue la formulación teórica derivada del problema clínico del **rechazo de los alotrasplantes**, superado, al menos parcialmente, mediante la aplicación de **inmunosupresores**. Los primeros éxitos, al comienzo de los años 1960, para controlar el rechazo, se derivaron de la aplicación combinada de antimetabólicos, usados como agentes quimioterapéuticos del cáncer, y de corticoides hormonales. La siguiente generación de inmunosupresores estuvo basada en el empleo de **ciclosporinas** (1972), agentes antilinfocíticos primeramente extraídos del hongo *Trichoderma polysporum*. Fueron detectados en los laboratorios de Sandoz en Basilea, en

el curso de un amplio proyecto de escrutinio farmacológico que incluyó a todos los hongos entonces conocidos. La ciclosporina fue aprobada e introducida en la clínica en 1983.

- **La más reciente etapa molecular, a partir de los años 1980, con la caracterización de los antígenos de histocompatibilidad y de distintos tipos de receptores antígenicos.**

Desde principios de los años 1960, fue conocida la importancia de los linfocitos T y la existencia de varias clases de ellos. Y desde los 1970, se tenían indicios de que las actividades de los linfocitos T estaban mediadas por los antígenos de histocompatibilidad. A mediados de los 1970, Peter Doherty and Rolf Zinkernagel pusieron de manifiesto que las moléculas MHC no solo eran responsables del rechazo de los alotrasplantes sino también del reconocimiento de antígenos por los linfocitos T; es decir, el **reconocimiento de antígenos era MHC-restringido**. Por esas mismas fechas, Ralph Steinman también fue demostrando que las **células dendríticas** eran más potentes **presentadoras de antígenos** que los macrófagos y las principales instructoras de los linfocitos T. La **IL-2** fue la primera **citocina** que comenzó a ser caracterizada también en ese periodo de tiempo.

Por medio de la utilización de anticuerpos monoclonales específicos para distintos clones de linfocitos T y mediante técnicas de ADN recombinante, a mediados de los 1980 se llegó a conocer la naturaleza del **receptor antígeno** de la población mayoritaria de los **linfocitos Tαβ**; posteriormente se identificó el de la subpoblación minoritaria de los **linfocitos Tγδ**. Ambos tienen una estructura homóloga a la de los anticuerpos, con **dominios variables V** y **constantes C**.

La secuencia y la estructura tridimensional de los **antígenos de histocompatibilidad (HLA)** fueron determinadas en 1987 (Bjorkman *et al.*, 1987) y en 1993 (Brown *et al.*, 1993) (Figura 14).

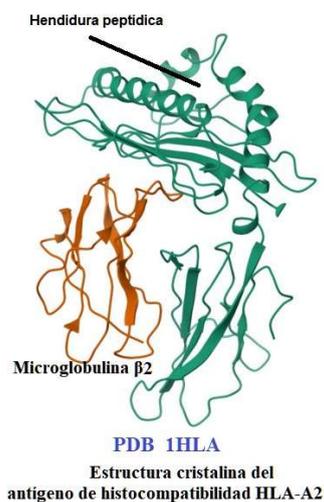
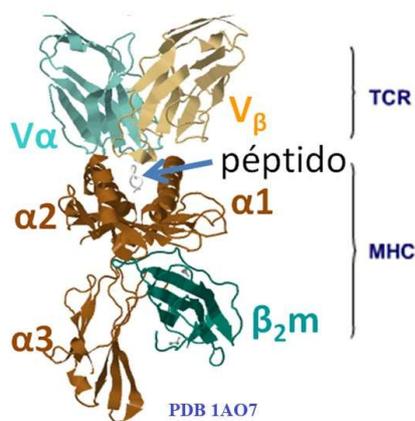


Figura 14. Estructura cristalina de un antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase I <https://www.rcsb.org/structure/1HLA>

Posteriormente (1996), quedó resuelto cómo el receptor antigénico de los linfocitos $T\alpha\beta$ reconoce los péptidos que son presentados en el contexto de las moléculas HLA (Figura 15).

**Papel biológico del receptor TCR $\alpha\beta$:
reconoce péptidos presentados
en el contexto de moléculas del MHC**



**COMPLEX BETWEEN
HUMAN T-CELL RECEPTOR,
VIRAL PEPTIDE (TAX),
AND HLA-A 0201**
Nature 384: 134-141 1996

Figura 15. Estructura cristalina del complejo trimolecular: receptor antigénico (TCR) de linfocito $T\alpha\beta$; péptido alojado en la hendidura peptídica; y antígeno HLA de clase I <https://doi.org/10.1038/384134a0>
<https://www.rcsb.org/structure/1AO7>

Los diversos tipos de receptores antigénicos de los linfocitos NK fueron identificados y caracterizados a lo largo de los años 1990 y posteriores.

Como jalones más recientes del desarrollo de la Inmunología, se pueden mencionar:

- la aplicación en 1990 de terapia génica para la superación de inmunodeficiencia combinada severa;
- la formulación en 1994 del **modelo de “peligro” de tolerancia inmunológica** por Polly Matzinger frente al modelo de Frank Fenner y Macfarlane Burnet basado en la discriminación entre lo “propio –no propio”, según el cual se establecería tolerancia frente a algunos auto-marcadores ya en la vida fetal;
- el descubrimiento en 1995 de las **células T reguladoras** (<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/regulatory-t-cells-tregs>);
- la caracterización entre 1996 y 1998 de los **receptores de tipo Toll**; y
- el descubrimiento en el año 2001 de FOXP3 como un gen clave en el desarrollo de las células T reguladoras.

Aunque el estudio del sistema inmunitario se inició a principios del siglo XIX, la Inmunología permaneció en buena parte como ciencia descriptiva hasta comienzos de los años 1960. Desde entonces, gracias a la aportación de avances proporcionados principalmente por la Genética y la Biología Molecular y Celular, se ha convertido en una disciplina de desarrollo explosivo.

II. REALIZACIONES PRESENTES

El impacto del desarrollo de la Inmunología se deja sentir en la práctica totalidad de las ciencias biológicas y biomédicas. La Inmunología ha avanzado, no sólo en la comprensión de los mecanismos básicos de la respuesta inmunitaria, sino también en sus aplicaciones prácticas. Como ya ha sido mencionado, las primeras se dieron en el área de la prevención y eliminación de enfermedades infecciosas, y en el estudio serológico de las mismas, y, más tarde, en los bancos de sangre. En años posteriores, esta perspectiva se fue ensanchando considerablemente.

II.1. INMUNOSUPRESIÓN DE LOS ALOTRASPLANTES

La Inmunología ha estado en el centro de atención del interés general público desde que se consiguió con éxito el trasplante de riñones humanos, entre gemelos idénticos (USA, 1954).

El ojo goza de **privilegio inmunológico**, y, por eso, los alotrasplantes de córnea son comúnmente tolerados; pero, en la mayoría de los casos, como no hay una total compatibilidad de moléculas HLA entre donante y receptor, el éxito último de los alotrasplantes descansa en la aplicación, más o menos continuada e intensa, de inmunosupresores.

Después de la ciclosporina, nuevos tratamientos inmunosupresores han ido siendo aplicados paulatina y específicamente según el tipo de alotrasplante (Tabla I).

La inmunosupresión es también utilizada para modular los efectos adversos de **la enfermedad de injerto-contrahuésped**, llevada a cabo por la actuación de linfocitos T derivados del donante en los casos de trasplante de médula ósea o de precursores hematopoyéticos CD34+.

II.2 RELEVANCIA DE LA INMUNOTECNOLOGÍA

Si la Biotecnología se refiere a la aplicación tecnológica de la Biología, la Inmunotecnología tiene que ver con todo lo referente a la manipulación y aplicación tecnológica de los diversos componentes –génicos, moleculares y celulares- del sistema inmunitario.

Sin duda, un hito trascendental en ese desarrollo de la Inmunotecnología y sus aplicaciones fue la obtención de anticuerpos monoclonales murinos, iniciada por Georges Köhler y César Milstein, en 1975, a través de la generación de hibridomas, establemente productores de anticuerpos (Figura 16).

Tabla I
 PRINCIPALES INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS PARA EVITAR EL RECHAZO DE LOS ALOTRASPLANTES
<https://www.msmanuals.com/es/hogar/multimedia/table/f/C3%A1rmacos-que-evitan-el-rechazo-de-los-trasplantes>

Tipo	Inmunosupresor	Mecanismo de acción
Glucocorticoides	Dexametasona Prednisolona Prednisona	Efectos sistémicos (inhiben al sistema inmunitario en su totalidad)
Antimetabolitos	Azatioprina Micofenolato de mofetilo	Inhiben ❖ la duplicación del ADN ❖ la mitosis
Inmunoglobulinas policlonales (anticuerpos dirigidos contra células específicas del sistema inmunitario)	Inmunoglobulinas antilinfocíticas Inmunoglobulinas antitimocíticas	Bloquean la actividad de linfocitos
Anticuerpos monoclonales	Basiliximab Alemtuzumab	Bloquea CD25 e inhibe la actividad de la IL-2 Bloquea CD52 en linfocitos
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina Tacrólimus (FK-506)	Inhiben la síntesis de IL-2
Rapamicinas	Sirólímus Everólímus	Inhiben la actividad de la proteína mTOR
Proteína de fusión Fc	Belatecept	Se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno, e inhibe la activación de linfocitos T



Figura 16, Esquema explicativo de la generación de hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales murinos (figura adaptada de “*Inmunotecnología y sus aplicaciones*”, Capítulo 2). PEG: Polietilenglicol

Cada hibridoma secreta un anticuerpo monoclonal de una determinada especificidad para un único **epítipo** de un antígeno, que, comúnmente, presenta una diversidad, mayor o menor, de epítipos distintos.

Los anticuerpos monoclonales han sido la herramienta biológica que ha permitido la primera caracterización de marcadores de las células del sistema inmunitario y la definición de múltiples subpoblaciones de las mismas.

El sistema y nomenclatura **CD** (“**Clusters of Differentiation**”) se refiere a antígenos, identificados por medio de anticuerpos monoclonales, que sirven de biomarcadores de distintos tipos celulares, no solo de la serie inmunitaria. En la actualidad, hay más de 320 biomarcadores CD descritos en humanos.

La **citometría de flujo** por medio de **inmunofluorescencia** ha facilitado enormemente el **inmunofenotipado**, rápido y fiable, de subpoblaciones de las células del sistema inmunitario. Es una técnica de gran capacidad analítica, cualitativa y cuantitativa, que permite medir múltiples parámetros de cada célula singular en muy breve tiempo.

Las células o partículas en suspensión son dirigidas en el seno de un flujo laminar, muy homogéneo, algo más ancho que el diámetro celular, y enfocadas hacia la cámara de interrogación, donde, pasando de una en una, reciben el impacto de uno o varios rayos láseres, de distintas longitudes de onda. Esos rayos láseres generan señales de dispersión de luz (parámetros FSC y SSC) y de fluorescencia (parámetros FL1, FL2, FL3, etc.), que son detectadas y amplificadas por tubos fotomultiplicadores. Seguidamente, las señales detectadas como eventos electrónicos, son digitalizadas y computarizadas en milisegundos. En tiempo real, en pantallas, se puede visualizar la evolución de los distintos parámetros del análisis.

La Figura 17 reproduce la disposición habitual del sistema óptico de un citómetro de flujo.

Excitación: Sistema de iluminación Láser

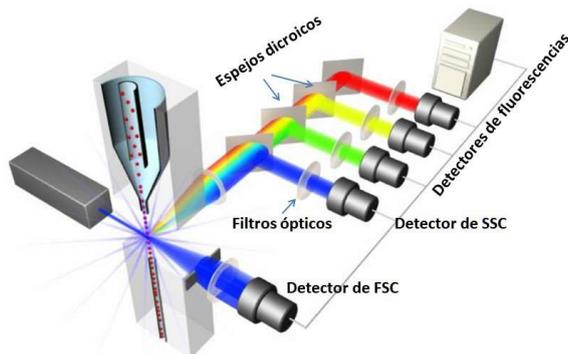


Figura 17. Esquema de un citómetro de flujo (figura adaptada de “Inmunotecnología y sus aplicaciones”, Capítulo 7)

Los programas informáticos de análisis de eventos permiten establecer ventanas electrónicas en torno a determinadas subpoblaciones, de tal manera que se pueden hacer observaciones multiparamétricas restringidas únicamente a la subpoblación seleccionada.

Por medio de anticuerpos específicos para distintos marcadores, conjugados con diversos **fluorocromos**, es posible hacer análisis de varios «colores» y llevar a cabo, por ejemplo, el inmunofenotipado de distintas poblaciones.

A título de ejemplo, si bien desde un punto de vista funcional, desde hacía mucho tiempo atrás, se había puesto de manifiesto el fenómeno de la cooperación celular entre linfocitos **B** y **T “helper”** en cuanto a la producción de anticuerpos y la existencia de **linfocitos T citotóxicos** para células infectadas por virus, la caracterización fenotípica fiable de los mismos comenzó a hacerse realidad con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales para biomarcadores específicos de cada tipo de linfocito **T**. De esta manera, quedó definido que los **linfocitos T helper son CD4+** y los **linfocitos T citotóxicos son CD8+**.

La irrupción en los 1980 de la **pandemia del SIDA/VIH** y el posterior conocimiento de que el virus infecta a los

linfocitos **T CD4+**, contribuyeron a incrementar la percepción pública general acerca del significado de los linfocitos **T** en el desarrollo de las respuestas inmunitarias.

En un diagrama de nubes de puntos, como el de la Figura 18, cada punto representa un evento celular, hace referencia a una célula/partícula. La densidad de puntos da idea de la cantidad de células/partículas con esas características. Las desviaciones respecto a la normalidad permiten identificar o caracterizar patologías.

La Figura 18 reproduce el análisis bidimensional de células mononucleares de sangre periférica humana, teñidas con un conjugado anti-CD4-FITC y con un conjugado anti-CD8-PERCP o PE.

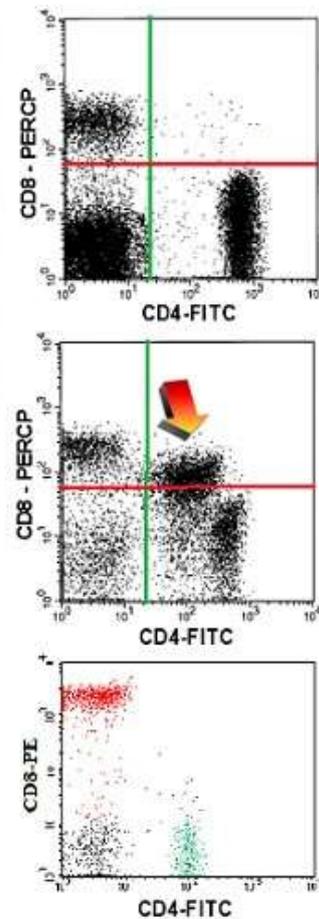


Figura 18. Distribución de linfocitos **T CD4+** y **CD8+** en sangre periférica humana (figura adaptada de “Inmunotecnología y sus aplicaciones”, Capítulo 7)

El panel superior reproduce un patrón normal en el que aproximadamente la relación de linfocitos **T CD4+/CD8+** es 2:1. En el panel central, hay una gran cantidad de linfocitos **T**

inmaduros CD4⁺ CD8⁺ (flecha) en circulación, que incluso expresan menores niveles de CD4 y CD8 que las células normales, todo lo cual refleja una neoplasia linfoide de células T. La menor densidad de puntos en la nube CD4⁺ del panel inferior denota una inmunodeficiencia de esta población linfocitaria en un individuo infectado con el VIH.

Desde aquella primera caracterización genérica, dentro de los linfocitos T CD4⁺, con el paso del tiempo, se han ido definiendo, fenotípica y funcionalmente, otros subtipos, como los que se muestran en la Figura 19, a partir de un estadio inicial caracterizado como linfocito T CD4⁺ naivo o Th0.

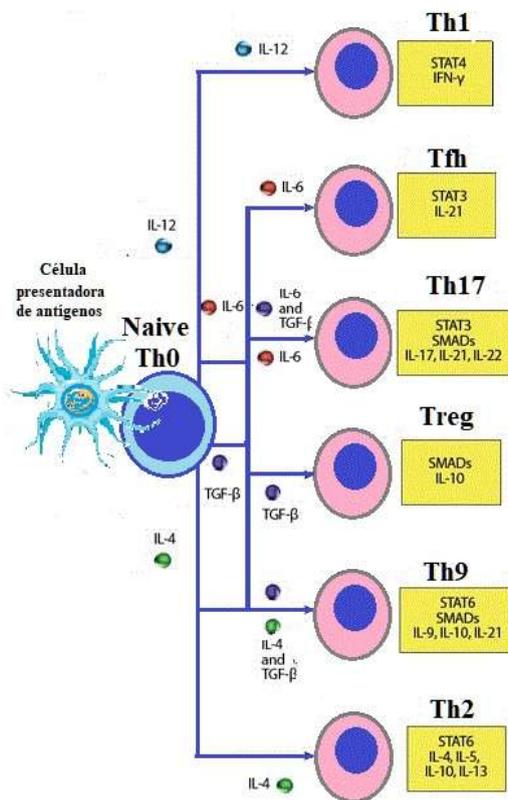


Figura 19. Diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ Th0, bajo la influencia de señales de polarización mediadas por distintas citocinas, en distintos subtipos funcionales que, a su vez, secretan un perfil característico de citocinas.

Figura adaptada de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313405/>

Los **linfocitos Th1**, en cooperación con los macrófagos, son determinantes en **las respuestas inmunitarias adaptativas celulares**.

Los **linfocitos Tfh** se encuentran característicamente en los **centros germinales de los folículos linfoides** y, a través de la secreción de **IL-21**, inducen el **cambio isotípico** en los anticuerpos producidos por los linfocitos **B** y la diferenciación de estos hacia **células plasmáticas**.

Los **linfocitos Th17**, secretores de **IL-17**, median respuestas inmunitarias frente a bacterias extracelulares y hongos

Los **linfocitos Treg** representan el prototipo de **células inmunorreguladoras** que median inmunosupresión y tolerancia.

Los **linfocitos Th9** están especialmente implicados en las respuestas frente a parásitos extracelulares.

Los **linfocitos Th2** son los linfocitos T genuinamente cooperadores con los B a efectos de la producción de anticuerpos específicos y determinantes en **las respuestas inmunitarias adaptativas humorales**.

Las técnicas de **ingeniería genética** han permitido la generación de **anticuerpos quiméricos, humanizados, y humanos**, estos últimos a través de la creación de **librerías de anticuerpos recombinantes desplegados en la superficie de fagos bacterianos**, y de **animales transgénicos para inmunoglobulinas humanas**. Estos anticuerpos humanos han obviado la inmunogenicidad de los xenoanticuerpos en el organismo humano.

Las formas recombinantes de **inmunoadhesinas** y de **proteínas de fusión con dominios Fc de inmunoglobulinas**, totalmente humanas, solubles y reguladas por los mismos mecanismos que los anticuerpos, tienen igualmente muy notable eficacia terapéutica.

A partir de pacientes convalecientes de enfermedades infecciosas, especialmente víricas, y ante la necesidad urgente de disponer de anticuerpos humanos terapéuticos frente al SARS-CoV-2 durante la pandemia COVID-19, se recurrió masivamente al rescate de anticuerpos humanos utilizando las **poblaciones linfoides de sangre periférica**. De ellas, se procedió secuencialmente al aislamiento de células B específicas para determinados antígenos virales; a la posterior microencapsulación de únicas células B; a la secuenciación de su ARN mensajero y al **ensamblaje V(D)J** de las cadenas pesada y ligera de cada anticuerpo; y a su final expresión singular en células eucariotas idóneas para expresión de anticuerpos recombinantes, como se indica en la Figura 20.

De esta manera, en 2021, y “a velocidad de pandemia”, –simplemente un año después del estallido de la COVID-19–, la **Food and Drug Administration (FDA)**, de los Estados Unidos de América, aprobó un cocktail de **dos anticuerpos humanos para el tratamiento de la COVID-19**. Son dos IgG1 humanas, expresadas de forma recombinante en **células CHO** (“Chinese Hamster Ovary”) y que habían sido rescatados de pacientes expuestos al SARS-CoV-2.

La aplicación de los anticuerpos monoclonales en el **inmunodiagnóstico** ha sido y es muy impresionante.

El **ELISA** (“**Enzyme-Linked ImmoSorbent Assay**”) sigue siendo una técnica robusta de inmunodiagnóstico, y de una implantación cada vez más generalizada. La necesidad de utilizar formatos e instrumentos, portátiles, de pequeño tamaño, fáciles de manipular e interpretar, y cada vez de mayor sensibilidad analítica, ha llevado a un desarrollo muy

diversificado de **distintos tipos de inmunoensayos e inmunosensores**, no sólo de aplicación biomédica, sino también en los campos veterinario, agroalimentario y medioambiental, por mencionar los más relevantes.

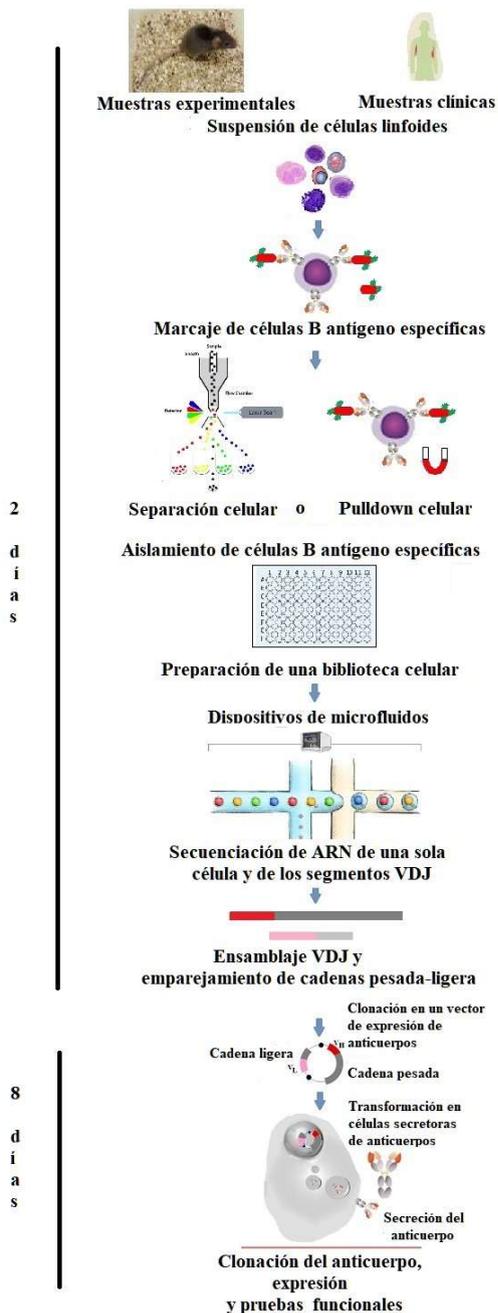


Figura 20. Metodología de rescate de anticuerpos específicos para un determinado antígeno a partir de poblaciones linfoides, y del aislamiento y secuenciación de una sola célula B

Un ejemplo de inmunoensayos que permiten hacer determinaciones, fáciles de desarrollar y de interpretar, en el **punto de atención**, son los **test inmunocromatográficos rápidos de flujo lateral** (Figura 21).

La **vacunación** no requiere ya la aplicación de todo el patógeno, atenuado o inactivado. Puede tratarse de vacunas subunidad, basadas en componentes purificados a partir del patógeno u obtenidas de forma recombinante, o de vectores de ADN desnudo, portadores de genes codificantes de antígenos protectores, que son aplicados directamente como vacunas **–inmunización genética–**.

El control y resolución de la emergencia planteada por la **pandemia COVID-19** han sido posibles gracias a la eficacia de las vacunas basadas en el **ARN mensajero modificado**. El éxito de estas nuevas formas de vacunas fue resultado de la convergencia del desarrollo y puesta a punto de:

- la **modificación del ARN mensajero**, particularmente en su extremo 5'; en las regiones 5'- y 3'-no traducidas (UTRs), en la región codificante y en la cola poliadenilada, con objeto de reducir su inmunogenicidad, así como para mejorar su estabilidad intracelular y eficiencia en su traducción (Kim *et al.*, 2022);
- la elección de la **composición lipídica** que proporciona las mejores características deseadas a las nanopartículas que se generan (Hald Albertsen *et al.*, 2022); y
- tecnologías de **microfluidica** que han permitido la encapsulación eficiente del ARN mensajero en **nanopartículas lipídicas** para facilitar el acceso de aquel al citosol celular (Lopes *et al.*, 2022).

La **vacunación con ARN mensajero** implica que este es traducido a proteína en la célula eucariota, lo que asegura que incorporará las pertinentes modificaciones postraduccionales. Su expresión intracelular en células presentadoras de antígeno conlleva su procesamiento citosólico y la estimulación de mecanismos inmunitarios adaptativos celulares. La incorporación de las proteínas que han salido al espacio extracelular queda asociado a su procesamiento endocítico y a la estimulación final de mecanismos inmunitarios adaptativos humorales. Así pues, las vacunas anti-SARS-CoV-2 basadas en ARN mensajero, han demostrado su eficacia en cuanto a la inducción de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T citotóxicos específicos.

Hasta el presente, sólo dos vacunas basadas en ARN mensajero están aprobadas para uso terapéutico, pero se espera que sean de aplicación en otros campos como en medicina regenerativa, en el tratamiento de desórdenes genéticos o en inmunoterapia del cáncer (Al Favez *et al.*, 2023). Algunas vacunas de estos tipos están en distintas fases de ensayos clínicos.

La obtención, manipulación y trasplante de precursores hematopoyéticos, y de células madre mesenquimales, y la **infusión autóloga de células dendríticas estimuladas *in vitro***, son otros ejemplos de actuaciones inmunotecnológicas de gran éxito terapéutico.

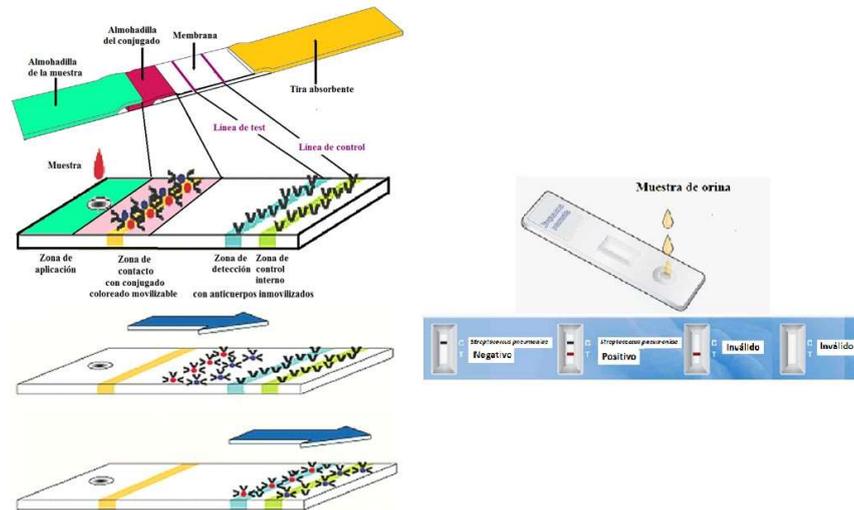


Figura 21. Esquema descriptivo de un test inmunocromatográfico rápido de flujo lateral. La flecha indica el sentido de desplazamiento de la muestra aplicada (extraído de “Inmunología y sus Aplicaciones”, Capítulo 7, Figuras 14 y 15)

II.3. INMUNOINFORMÁTICA

Al igual que en otros campos de la Biomedicina, la intersección de la Inmunología y de la **Biología Computacional** posibilita que la **Inmunoinformática** pueda manejar una enorme cantidad de información, a la vez que juega un gran papel en la definición de nuevos enfoques e hipótesis relacionados con las respuestas inmunitarias. Aparte de almacenar datos

en numerosas bases especializadas, las diversas herramientas inmunoinformáticas desarrolladas y en continua actualización, se aplican a objetivos tan variados como la **predicción *in silico* de epítomos B y T**; de **neoeptómos** asociados a tumores; o de alertas sobre efectos adversos; al **diseño de vacunas**, o al descubrimiento de nuevos fármacos, entre otros muchos (Chatanaka *et al.*, 2022), como se muestran esquemáticamente en la Figura 22.

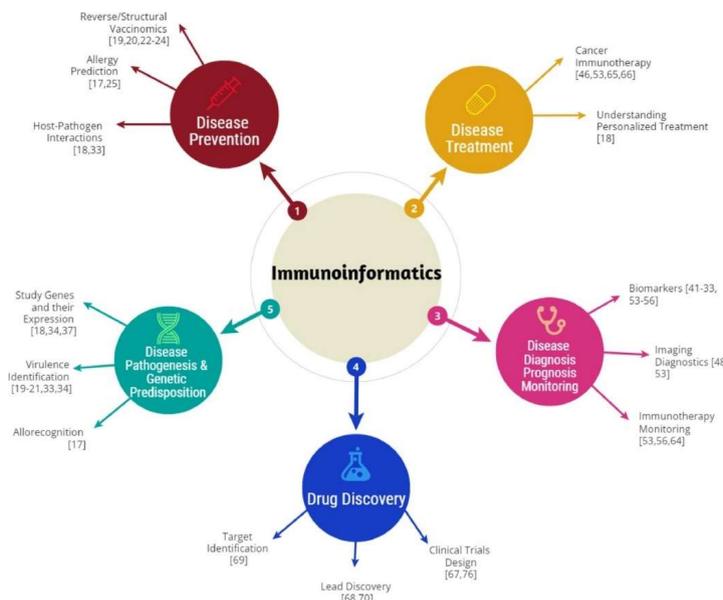


Figura 22. Aplicaciones de la inmunoinformática en biomedicina, investigación y descubrimiento de fármacos (reproducida de acuerdo a la licencia CC BY-SA 4. [Deed - Attribution 4.0 International - Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667119021000070>

II.4. INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

De acuerdo con la *Umabs Antibody Therapies Database* (Umabs-DB, <https://umabs.com>), a fecha de 30 de junio de 2022, había 162 anticuerpos aprobados para uso terapéutico (Lyu *et al.*, 2022) que comprendían (Figura 23):

- 115 anticuerpos canónicos
- 14 conjugados anticuerpo-fármaco (“ADC”)
- 7 anticuerpos biespecíficos
- 8 fragmentos de anticuerpos
- 3 anticuerpos radiomarcados
- 1 inmunotoxina
- 2 inmunoconjugados; y
- 12 proteínas de fusión a Fc de anticuerpos

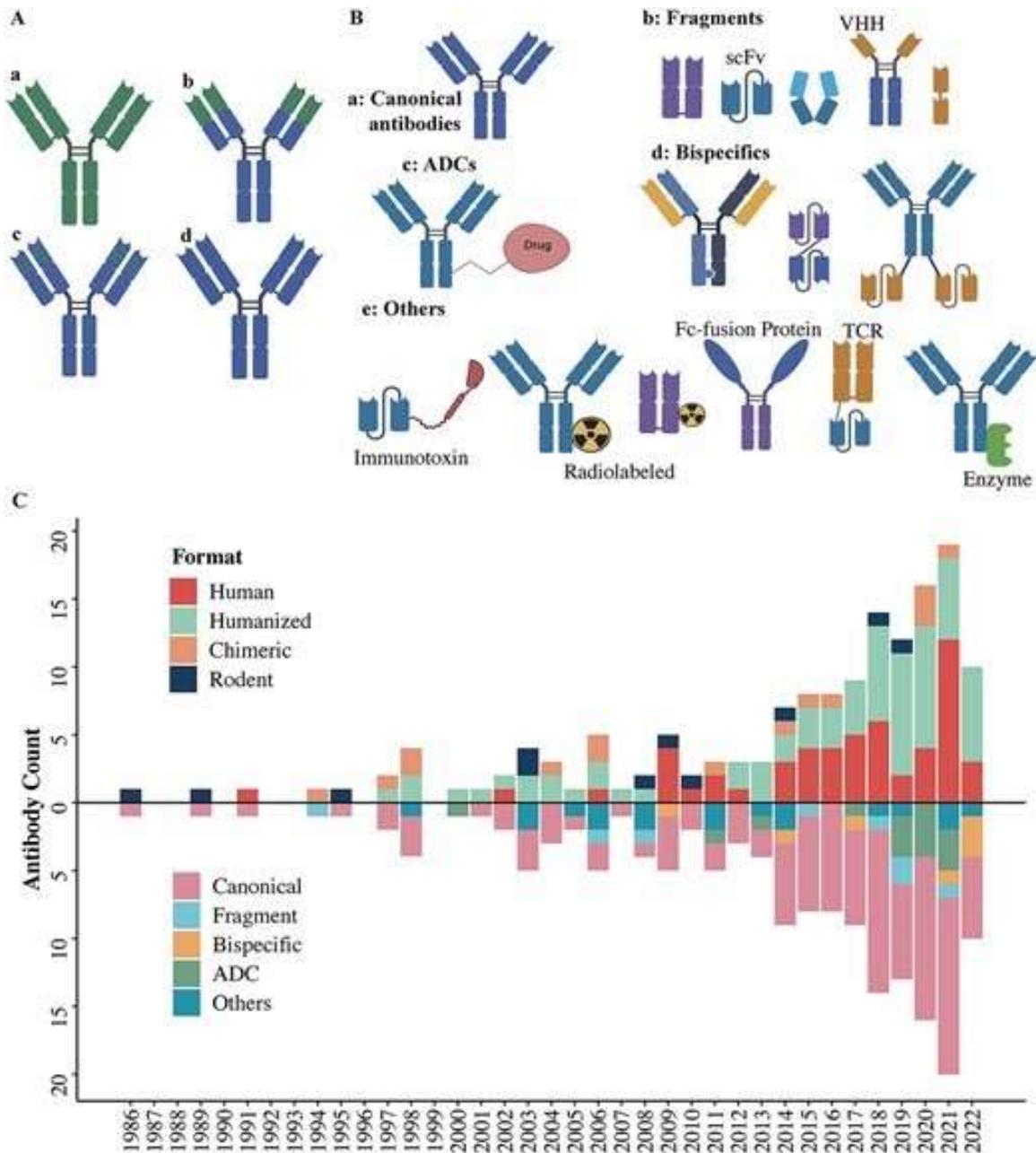


Figura 23. Distribución de anticuerpos terapéuticos según varias categorías (*Antibody Ther*, 5: 233–257, <https://doi.org/10.1093/abt/tbac021>)
 Reproducida de acuerdo a la licencia [Creative Commons CC-BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Estaban dirigidos a 91 dianas distintas, a la cabeza de las cuales figuraban CD20, PD-1 (“Programmed Death-1”), VEGF (“Vascular Endothelial Growth Factor”) y TNF (“Tumor Necrosis Factor”) alfa (Figura 24). El mayor porcentaje de ellos tenía como objetivo el tratamiento del cáncer.

Una información muy actualizada sobre los anticuerpos aprobados para uso terapéutico es proporcionada también por The Antibody Society: [Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US - The Antibody Society](#).

Sin duda, las expectativas de éxito en la inmunoterapia del cáncer experimentaron un aumento notable con el descubrimiento de las **moléculas reguladoras CTLA-4 y PD-1** de la activación de los linfocitos T, y que su bloqueo por medio de anticuerpos monoclonales, como *inhibidores de esos puntos de control inmunitarios* (“Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs”), permitía que los linfocitos T recuperasen sus efectos citotóxicos *in vitro* y antitumorales *in vivo*.

De igual manera, **la modificación genética de linfocitos T y NK con receptores antigénicos quiméricos –células CAR-T y CAR-NK–** para dotarlos de mayor potencial citotóxico, está resultando muy eficaz, especialmente frente a los melanomas y cánceres hematológicos (Sun *et al.*, 2024, Wang *et al.*, 2024, Peng *et al.* (2024).

En la actualidad, hay solo seis productos CAR-T aprobados por la FDA para uso terapéutico, que tienen como dianas moleculares CD19 y el BCMA (“B cell maturation antigen”), ambas clasificadas como antígenos específicos de linaje celular.

II.5. EL MERCADO INMUNOTECNOLÓGICO

En el conjunto del biotecnológico, el mercado inmunotecnológico ocupa una posición muy destacada. De manera importante, hace referencia al desarrollo y aplicación de vacunas, distintos tipos de inmunoterapia, y herramientas y dispositivos de diagnóstico.

Durante años, el producto biotecnológico de mayor impacto económico fue Humira (Adalimumab), un anticuerpo monoclonal humano, bloqueante del TNF alfa, con aplicación terapéutica para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias. Pero a partir de 2018, fueron aprobados **nuevos anticuerpos biosimilares** que le han hecho perder progresivamente esa posición dominante.

El mercado de las vacunas experimentó un notable incremento con ocasión de las dos vacunas preventivas aprobadas frente a la COVID-19.

En cuanto a la inmunoterapia, tecnologías como las terapias basadas en células CAR-T y la aplicación de inhibidores de los puntos de control inmunitario (“ICIs”) están adquiriendo ventaja competitiva.

De igual manera, el mercado del inmunodiagnóstico está en continuo crecimiento.

La Figura 25 ilustra la evolución del mercado inmunotecnológico, por clase de fármaco y por afección inmunológica; un mercado que está y se proyecta en continua expansión. Lo mismo puede decirse en relación a la inmunoterapia del cáncer.

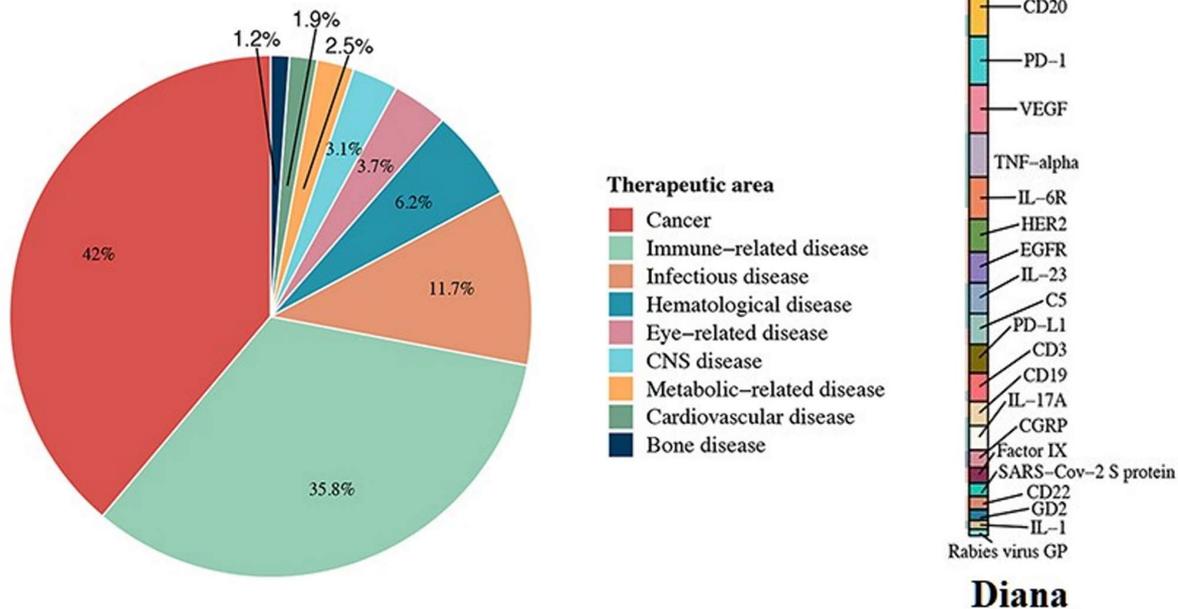


Figura 24. Distribución de anticuerpos terapéuticos por área terapéutica y según las 20 principales dianas a las que van dirigidos (*Antibody Ther*, 5: 233–257, <https://doi.org/10.1093/abt/tbac021>. Adaptada de acuerdo a la licencia [Creative Commons CC-BY-NC](#))

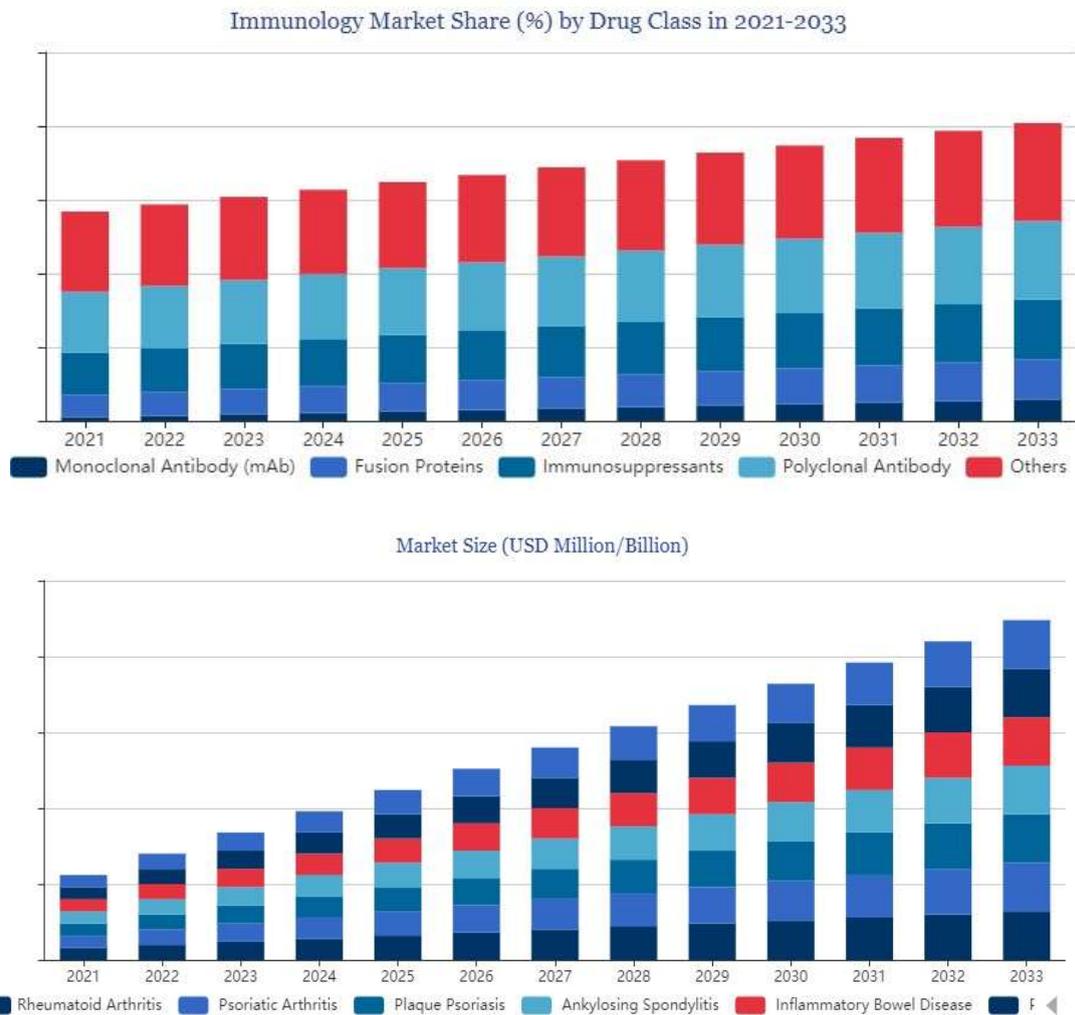


Figura 25, Evolución, en continuo crecimiento, del mercado inmunitológico, por clase de fármaco y por afección inmunológica. <https://www.cognitivemarketresearch.com/>

La Figura 26 muestra los 10 fármacos biotecnológicos de mayor impacto económico en 2024. De ellos, seis son anticuerpos monoclonales, y uno es una proteína de fusión a Fc.



Figura 26, Los 10 fármacos biotecnológicos de mayor impacto económico en 2024. <https://pharmashots.com/19825/top-20-prescription-drugs-of-2024>

Keytruda (Pembrolizumab) y Opdivo (Nivolumab) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de superficie PD-1 y que se administran para el tratamiento de algunos cánceres.

Dupixent (Dupilumab) es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor de las interleucinas 4 y 13 (IL-4 e IL-13) y que se utiliza para el tratamiento de adultos con dermatitis y otras condiciones de hipersensibilidad.

Stelara (Ustekinumab) es un anticuerpo monoclonal humano que se une a las interleucinas IL-12 e IL-23; y se emplea para tratar psoriasis en placas, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Darzalex (Daratumumab) es un anticuerpo monoclonal humano contra el antígeno CD38, aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple.

Eylea (Aflibercept) es una proteína de fusión de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con un dominio Fc de anticuerpo. Bloquea al VEGF. Está aprobada para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el edema macular por oclusión venosa, así como para el cáncer colorrectal metastásico.

III. PERSPECTIVAS DE FUTURO

III.1. GAVI (“GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINATION AND IMMUNIZATION”)

Como ya ha quedado mencionado, la Inmunología, como disciplina de conocimiento científico, nació del estudio de la defensa frente a las enfermedades infecciosas.

La situación planteada y aprendida de la pandemia COVID-19 ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a establecer unos puntos a tener en cuenta como preparación ante una pandemia desencadenada por un “**Patógeno X**”, un patógeno desconocido con potencial para disparar una pandemia severa. Formando parte de esa preparación se consideran aspectos tales como la necesaria investigación científica a llevar a cabo; el desarrollo de procedimientos de diagnóstico y de materiales de referencia; o la puesta a punto de modelos animales para acelerar el desarrollo de vacunas.

A lo largo de los últimos 100 años, se fueron aplicando vacunas frente a agentes infecciosos prevalentes en los países desarrollados que han permitido el control de los mismos. No es esa la situación en los países subdesarrollados donde persiste un alto índice de mortalidad infantil debida a la incidencia de enfermedades infecciosas. Y si bien como es conocido y ha sido mencionado, las vacunas frente a la COVID-19 fueron desarrolladas y aprobadas con éxito “a velocidad de pandemia”, en el presente, entre los Objetivos del Nuevo Milenio, la iniciativa GAVI (primero descrita como “Global Alliance for Vaccination and Immunization” y más recientemente como “The Vaccine Alliance”) (www.gavi.org) supone un reto al desarrollo de vacunas eficaces frente a la malaria o el SIDA,

a la vez que a la implementación de un extenso e intenso programa de vacunación frente a enfermedades infecciosas en los países subdesarrollados o con bajos ingresos económicos.

A lo largo de estos últimos 25 años, desde su inicio en 2000, la iniciativa GAVI ha hecho posible la vacunación de más de 1000 millones de niños en 78 países de bajos estándares económicos (Figura 27). Y entre 2026 y 2030, tiene como objetivo vacunar a otros 500 millones.



Figura 27. Portada del Informe de Progreso Anual 2023, de GAVI <https://www.gavi.org/sites/default/files/programmes-impact/our-impact/apr/Gavi-Progress-Report-2023.pdf>

En la actualidad, proporciona vacunas frente a 20 enfermedades infecciosas, como la COVID-19, la rabia, la malaria, el sarampión, la difteria, el Ébola, el virus del papiloma humano, la poliomielitis, la encefalitis japonesa, la fiebre amarilla, etc.

En octubre de 2020, en medio de la emergencia provocada por la pandemia COVID-19, GAVI recibió el Premio Princesa de Asturias de Cooperación Internacional en reconocimiento a su trabajo y esfuerzos para facilitar el acceso a vacunas de enfermedades infecciosas en los países menos desarrollados.

III,2. CERDOS HUMANIZADOS PARA XENOTRASPLANTE

El rechazo del alotrasplante de órganos tiene tres modalidades: crónico, agudo e hiperagudo.

El rechazo crónico ocurre varios meses o años tras el trasplante, y se debe tanto a mecanismos inmunológicos como no inmunológicos.

El rechazo agudo, que se manifiesta desde la primera semana después del trasplante hasta 3 meses después, se debe fundamentalmente a una respuesta inmunitaria celular del receptor.

El rechazo hiperagudo ocurre a los pocos minutos del trasplante, y está desencadenado por anticuerpos preexistentes en el receptor contra moléculas del órgano trasplantado.

Puesto que las necesidades de trasplantes de órganos humanos son muy elevadas, se ha pensado alternativamente en disponer de órganos de animales aptos para trasplante. Por sus características anatómicas y fisiológicas, descartando a los Primates, el cerdo parece ser el más adecuado para esa finalidad.

Algunas proteínas de la superficie de las células porcinas presentan una glicosilación que configura el **epítipo α -galactosil**, frente al cual el suero humano contiene anticuerpos naturales, desarrollados congénitamente, porque ese epítipo está también presente en bacterias de la microbiota intestinal. Lo mismo ocurre con otros epítipos presentes en otras glicosilaciones. Por otra parte, las **proteínas porcinas reguladoras de la activación del complemento sérico**, presentes en la superficie celular, no son totalmente eficaces frente al complemento sérico humano activado. Cuando se procede al xenotrasplante de un órgano de cerdo a un receptor humano, la actuación de los anticuerpos anti-xenoglicosilación activa al complemento sérico humano que ataca a las células endoteliales de los vasos sanguíneos del órgano trasplantado, a la vez que se activa paralelamente la cascada de la coagulación, desembocando en un inmediato rechazo hiperagudo.

Los xenotrasplantes a humanos han estado sometidos a moratoria también por el peligro de transmisión de zoonosis desconocidas para la especie humana.

Para evitar y controlar los mecanismos inmunitarios desencadenantes del rechazo hiperagudo, a lo largo de los últimos 30 años, se ha llevado a cabo una progresiva **“humanización” del cerdo para xenotrasplantes** (Laborda, 2021).

En 1992, se consiguió la generación de la primera cerda transgénica para el factor de aceleración de decaimiento del complemento humano (hCD55 o hDAF). Posteriormente, en 2002, se logró noquear el gen de la α 1,3-galactosiltransferasa, generadora del epítipo α -galactosil (Phelps *et al.*, 2003).

En 2021, se realizó el primer xenotrasplante de riñón de cerdo modificado genéticamente a humano (Porrett *et al.*, 2022). En aquella ocasión, los cerdos utilizados albergaron 10 modificaciones genéticas (“10-GE pigs”) (Figura 28):

- inserción dirigida de dos genes humanos reguladores de la activación del complemento humano (**hDAF**; y **hCD46 o MCP (“Membrane Cofactor Protein”)**);
- inserción dirigida de dos genes humanos anticoagulación (**hTBM: Trombomodulina** y **hEPCR: Receptor de Proteína C Endotelial**);
- inserción dirigida de dos genes humanos inmunomoduladores (**hCD47: es una integrina de membrana**; y **hHO1: Hemo Oxigenasa 1**); y

- delección (“knockout”) del **gen *GGTA1***: α -1,3-galactosiltransferasa, el enzima responsable de la síntesis del epítipo α -galactosil; del **gen *β GalNT2***: β 1,4-N-acetilgalactosiltransferasa, enzima responsable de la síntesis del epítipo carbohidrato Sda; y del **gen *CMAH***: Hidrolasa del ácido CMP-N-acetilneuramínico, el enzima responsable de la síntesis de Neu5Gc: ácido N-glicolilneuramínico; y
- delección (knockout) del **gen *GHR***: Receptor de la Hormona de Crecimiento, de cerdo, para inhibir el crecimiento indeseado de los órganos xenotrasplantados.

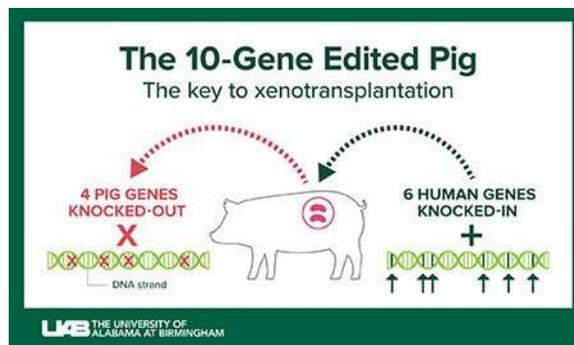


Figura 28. Representación esquemática de las 10 modificaciones genéticas llevadas a cabo en cerdos, empleados para xenotrasplantes <https://www.uab.edu/news/research-innovation/the-10-gene-pig-and-other-medical-science-advances-enabled-uab-s-transplant-of-a-pig-kidney-into-a-brain-dead-human-recipient> Graphic: Jody Potter/UAB News

Posteriormente, Anand *et al.*, 2023, introdujeron 69 modificaciones en el genoma de minicerdos Yucatán para incrementar el éxito de los xenotrasplantes de riñón en Primates.

Aparte de aquellas 10 modificaciones genéticas ya mencionadas, en estos cerdos se procedió a la inactivación de 59 copias de **retrovirus endógenos porcinos (elementos PERV)**. Los riñones trasplantados a Primates No Humanos (monos cinomolgos) fueron funcionales durante meses. El mayor tiempo de supervivencia observado fue de 758 días (<https://egenesisbio.com/>).

Y en 2022, un varón de 57 años recibió un corazón de un **cerdo 10-GM** proporcionado por Revivicor (sucesor de PPL Therapeutics, <https://www.revivicor.com/>) (Griffith *et al.*, 2022). El corazón xenotrasplantado funcionó normalmente durante 49 días hasta que mostró signos de rechazo; el paciente falleció en el día 60 post-trasplante. Poco más tarde, tuvo lugar un xenotrasplante similar con una supervivencia de casi seis semanas (Ali *et al.*, 2024).

En Diciembre de 2024, eGenesis (Cambridge, Massachusetts) recibió aprobación de la FDA para llevar a cabo tres **xenotrasplantes de riñón de acuerdo a un protocolo de uso compasivo**. Desde entonces, de forma escalonada, se han realizado dos de estos trasplantes, lo que está permitiendo la evaluación de su eficacia y seguridad a largo plazo.

El 3 de febrero de este año 2025, la FDA autorizó los primeros ensayos clínicos de xenotrasplantes de riñón de

cerdos modificados genéticamente en humanos. Dos han sido las empresas biotecnológicas que han recibido esa autorización: United Therapeutics (Revivicor) <https://www.unither.com/home> y eGenesis.

El 26 de marzo fue dado a conocer el resultado de un xenotrasplante de hígado de un cerdo Bama miniatura con seis modificaciones genéticas, proporcionado por Chengdu Clonorgan Biotechnology Co. Ltd, Chengdu, China, a un paciente vivo en muerte cerebral. El hígado fue funcional durante los 10 días en que finalizó el experimento (Tao *et al.*, 2025).

Se puede decir que el rechazo hiperagudo de los xenotrasplantes porcinos está ya muy controlado pero ciertamente son necesarias más modificaciones genéticas para incrementar su éxito final; entre otras, la sustitución de los antígenos de histocompatibilidad porcinos (SLA) por los humanos HLA ya que hay constancia de que el fallo de esos xenotrasplantes está asociado a la presencia de anticuerpos humanos anti-SLA.

III.3. MICROBIOTA INTESTINAL, SISTEMA INMUNITARIO Y SISTEMA NERVIOSO

La microbiota intestinal interactúa de una forma bastante directa e intensa con el sistema inmunitario, a la vez que genera diversos metabolitos, que, a través de la circulación sanguínea, tienen efectos fisiológicos en varios tejidos y órganos, como es el caso del sistema nervioso y del cerebro (Salvo-Romero *et al.* 2020, Ratsika *et al.*, 2023).

Las células del sistema inmunitario expresan neuroreceptores para varios factores neuroendocrinos, cuya interacción tiene efectos inmunomoduladores. Por otra parte, la microbiota intestinal también modula al sistema inmunitario, todo lo cual determina que la microbiota intestinal tenga un importante impacto en la neurofisiología, en la salud mental y en la conducta.

La Neuroinmunología tiene por objeto el estudio de la interacción entre los sistemas inmunitario y nervioso. Y la Psiconeuroinmunología se ocupa de las derivaciones psicológicas asociadas a esa interacción.

El eje intestino-cerebro y la señalización bidireccional existente entre ambos son conocidos desde hace tiempo. La microbiota intestinal regula el desarrollo del cerebro, los estados de ánimo y las funciones cognitivas. Las interacciones que se producen y las consecuentes inmunomodulaciones resultantes son esenciales para la correcta neurogénesis en determinados momentos del desarrollo corporal.

La alteración –disbiosis– de la microbiota intestinal altera la normal señalización bidireccional entre el sistema nervioso central y el intestino, lo cual va unido a patologías neurológicas y en el neurodesarrollo. Las evidencias derivadas de numerosos estudios preclínicos y clínicos indican que los microbios intestinales son un potencial factor de susceptibilidad para la progresión de desórdenes neurológicos como el Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis múltiple y el autismo.

También, enfermedades de larga duración y la inflamación intestinal crónica están asociadas a perturbaciones de la conducta tales como deterioro cognitivo y de la memoria, déficits en el aprendizaje, depresión, y ansiedad, que, en modelos animales, están relacionadas con neurogénesis alterada en el hipocampo adulto.

Los probióticos son considerados como una nueva y relativa segura vía para modular de forma beneficiosa la microbiota intestinal. Estudios experimentales han usado probióticos para modificar el eje microbiota-intestino-cerebro, con mejoras observables en condiciones psiquiátricas asociadas al estrés, en la memoria, y en la inducción de plasticidad neuronal y neurogénesis en el hipocampo de ratones.

Los efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso de la ingesta de probióticos podrían también deberse a una menor producción de citocinas pro-inflamatorias y a una mayor de citocinas anti-inflamatorias.

La Figura 29 ilustra los rasgos más sobresalientes de las interacciones entre la microbiota intestinal y el cerebro (Ullah *et al.*, 2023).

III.4. EXOSOMAS CITOTÓXICOS DERIVADOS

DE CÉLULAS NK HUMANAS:

UNA PROMETEDORA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

La inmunoterapia celular del cáncer tiene importantes limitaciones, más acusadas en el caso de los tumores sólidos.

En el entorno del tumor, las características de la vasculatura hacen que el acceso y la infiltración de las células inmunitarias estén notablemente restringidos. Los tumores generan un permanente microambiente inmunosupresor que los protege de la actividad citolítica de las células efectoras. Los linfocitos **T** citotóxicos y las células **NK** experimentan **agotamiento inmunitario** y **senescencia**. Además, la inmunoterapia basada en células **T** puede conducir a **toxicidad en el sistema nervioso central**; al desencadenamiento del **Síndrome de Liberación de Citocinas** –“**tormenta de citocinas**”–, consecuencia de una excesiva activación de células **T**; y a un cierto grado de indeseables efectos fuera del blanco celular –“**off-target effects**”–.

Aunque se la reconozca como terapia personalizada y de precisión, es mayormente de aplicación adoptiva y autóloga. Y requiere la preparación reciente de las correspondientes células **T** y **NK**.

Estas limitaciones no se dan contando **con herramientas citotóxicas acelulares**, de **disponibilidad en las estanterías** –“**off-the-shelf**”–; que puedan ser de aplicación universal –no necesariamente autóloga–; con mayor capacidad de infiltración en los tejidos; que puedan, bajo supervisión controlada, ser administradas repetidas veces; independientes de posible agotamiento celular, del **microambiente tumoral inmunosupresor** y sin el peligro de disparar una tormenta de citocinas.

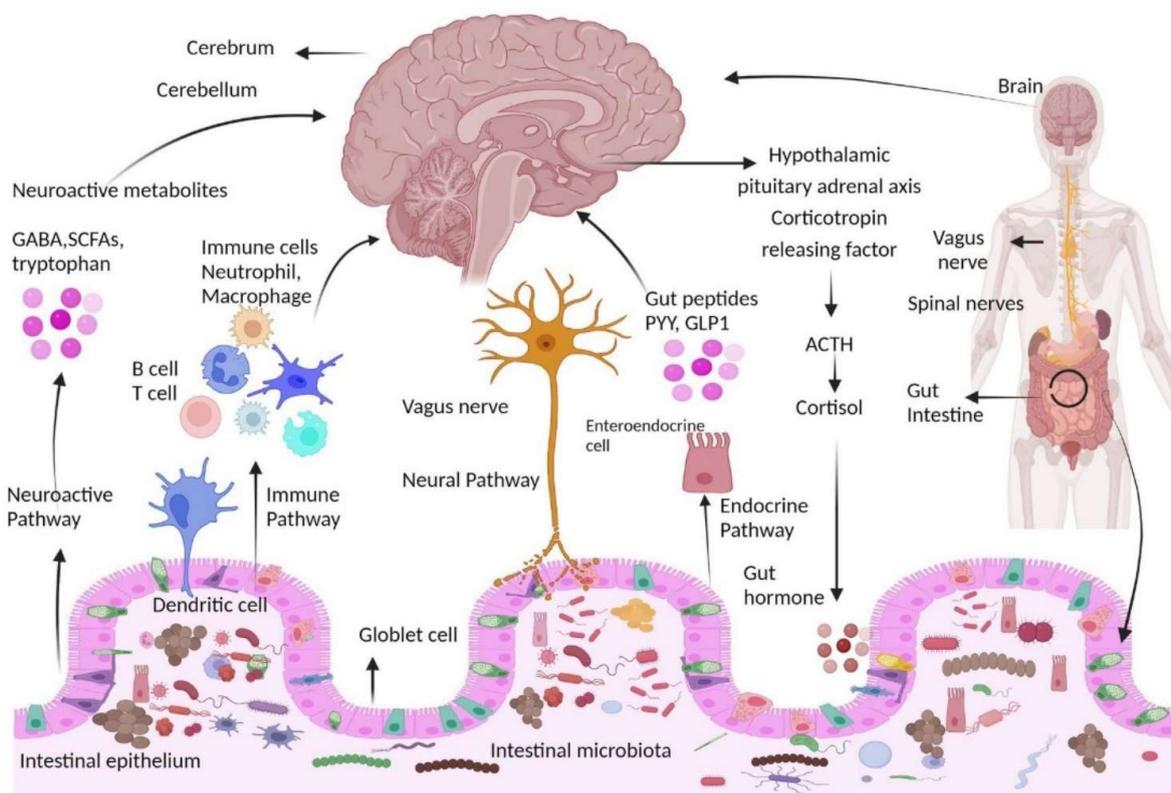


Figura 29. Interacciones microbiota intestinal-cerebro. Son varias las vías de comunicación: neuroactiva; inmunitaria; neural; y endocrina. ACTH: hormona adrenocorticotrópica que inicia la producción de cortisol y su liberación. En conjunto, la señalización neuroinmunitaria está regulada por el cortisol. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1225875> Reproducida de acuerdo con la licencia [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Ciertamente, el estrecho contacto entre las células efectoras y sus dianas celulares, establecido por medio de la sinapsis inmunológica, asegura la efectividad del proceso lítico así como que minimiza la indeseada muerte de las células vecinas, requisitos que también deben ser cumplidos por las específicas herramientas citotóxicas acelulares.

La Tabla II resume las ventajas e inconvenientes de las inmunoterapias celulares y acelulares contra el cáncer.

La **inmunoterapia humoral del cáncer** basada en anticuerpos y sus derivados reúne bastantes de las características indicadas en la TABLA II. Diversas presentaciones de anticuerpos, **inmunotoxinas** y anticuerpos conjugados con fármacos (“ADCs”), están aprobados para uso clínico y son de intensa aplicación en el tratamiento de varios tumores humanos. A pesar de las potenciales ventajas de los **inmunoliposomas**, que pueden ser cargados con fármacos con distintos mecanismos de acción, ninguna formulación de este tipo ha sido aprobada hasta en el presente como inmunoterapia del cáncer. Su confección no está lo suficientemente afinada para conseguir preparaciones finales de características uniformes y reproducibles.

III.4.A. Exosomas

Una precisión terminológica: estrictamente hablando, los exosomas son las vesículas más pequeñas, secretadas por las células, con un tamaño en el rango de 30 a 150 nm, mientras que las llamadas **vesículas extracelulares** representan un término más general que incluye microvesículas de 100 a 1000 nm de tamaño. En la literatura científica, no siempre se tiene en cuenta esta distinción.

Los **gránulos citoplasmáticos** de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK son considerados como **lisosomas especializados** que incluyen **moléculas citotóxicas efectoras** como **perforina**, **granzimas**, **ganulisina**, **FasL** y **TRAIL**. Durante el proceso citolítico, esos gránulos son objeto de **exocitosis polarizada** hacia la membrana de la célula diana. A través de los poros originados por la perforina, o interactuando con receptores con dominios de muerte intracitoplasmáticos, en la célula diana se activa la **cascada de caspasas**, tiene lugar la degradación del ADN y finalmente la muerte celular.

Ancladas en la membrana de esos gránulos hay distintos tipos de proteínas como FasL, TRAIL, PD-1, tetraespaninas, integrinas, moléculas HLA de clase I, etc., y de un modo especial, **LAMP-2B** (y **PDGFR** y lactadherina C1C2).

Tabla II
COMPARACIÓN DE LAS TERAPIAS CELULARES Y ACELULARES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

	Celular	Acelular
Altamente específica	Sí	Sí
Aplicabilidad a los pacientes	Restringida, mayormente autóloga	Universal
Susceptible de agotamiento celular y senescencia	Sí	No
Susceptible de disparar el Síndrome de Liberación de Citocinas	Sí	No
Efectos fuera de la diana celular	En cierta medida	Mínimos
Sensible al microambiente tumoral inmunosupresor	Sí	No
Disponibilidad en las estanterías	No	Sí
Capacidad de infiltración tisular	Limitada	Alta
Capaz de cruzar la barrera sangre-cerebro	Limitada	Alta
Administrada repetidas veces	Limitada	Alta
Capaz de inducir memoria inmunitaria específica	Sí	No
Desarrollo potencial de una respuesta anti-HLA	Sí	Sí en exosomas

LAMP2 (“Lysosomal Associated Membrane Protein 2”) es una de las proteínas mayoritarias de la **membrana lisosomal**. Tiene **tres isoformas (LAMP-2A, LAMP-2B y LAMP-2C)**, de las cuales **LAMP-2B es un componente de la membrana de los exosomas**.

PDGFR (“Platelet Derived Growth Factor Receptor”) es otra proteína que se encuentra presente en la membrana de algunos exosomas.

Los exosomas dirigidos específicamente a determinados tipos celulares son considerados, en el presente, como herramientas biotecnológicas muy prometedoras para superar las limitaciones de las terapias celulares en el tratamiento del cáncer (Chen *et al.*, 2024).

En particular, los exosomas derivados de las células **NK**, que de forma natural presentan proteínas citotóxicas como perforina, granzimas, granzulina, FasL y TRAIL, y que inducen citotoxicidad mediada por activación de caspasas, se han demostrado que son muy eficientes en lisar células tumorales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

En las guerras antiguas, se combatía cuerpo a cuerpo. La guerra moderna se plantea “sin contacto”. Tras la inicial destrucción masiva de infraestructuras, las patrullas terrestres proceden a la eliminación de los residuales focos de resistencia.

En la lucha contra los tumores sólidos y sus envolventes estructuras protectoras, los sistemas acelulares de ataque, con mayor capacidad de penetración, constituirían las primeras

armas ofensivas; posteriormente, los componentes inmunitarios celulares procederían a la eliminación final del tumor.

Un escenario emergente de la inmunoterapia contra el cáncer contempla la sucesiva actuación de específicos sistemas acelulares (anticuerpos, inmunoliposomas, exosomas, etc.) y celulares (linfocitos **T** citotóxicos y células **NK**).

III.4.B. Exomomas diseñados

La superficie de los exosomas puede ser modificada aplicando diversos procedimientos, y esto les confiere la capacidad de ser dirigidos específicamente a su interacción con determinados tipos celulares (Figura 30).

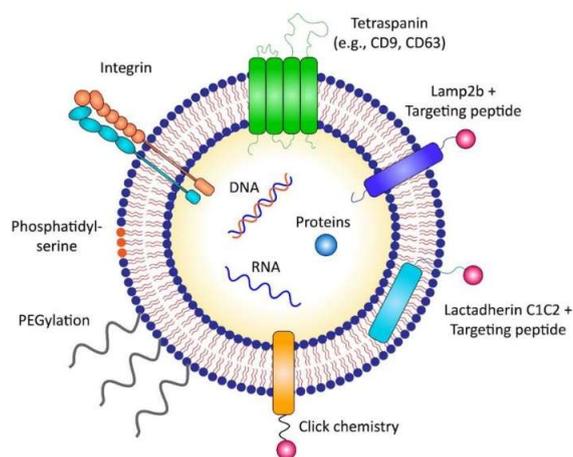


Figura 30. Ilustración de las varias estrategias que se aplican para la modificación de la superficie de los exosomas. <https://doi.org/10.3390/membranes12010085>. Reproducida de acuerdo con la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

La permanente modificación genética de la superficie de los lisosomas de las células citotóxicas permite la generación y posterior aislamiento de exosomas establemente diseñados *ab initio*.

En comparación con la inmunoterapia humoral del cáncer basada en anticuerpos y sus derivados, la carga citotóxica confinada en los exosomas reduce los indeseables efectos fuera de la diana celular.

A día de hoy, las células CAR-T expresan en superficie los **scFv** que pueden ser también objeto de despliegue en exosomas de las células **NK**. Los exosomas derivados de células CAR-T pueden ser muy similares a los de las células **NK** pero, en el presente, la inmunoterapia basada en células CAR-T está aprobada como autóloga y no hay ninguna línea celular CAR-T disponible para uso clínico. Estas consideraciones son también de aplicación para los exosomas derivados de las células CAR-NK (Hu *et al.*, 2024; Sani *et al.*, 2024; Si *et al.*, 2024) a excepción de la línea NK-92 (Tao *et al.*, 2023), aprobada para uso clínico (ver más adelante).

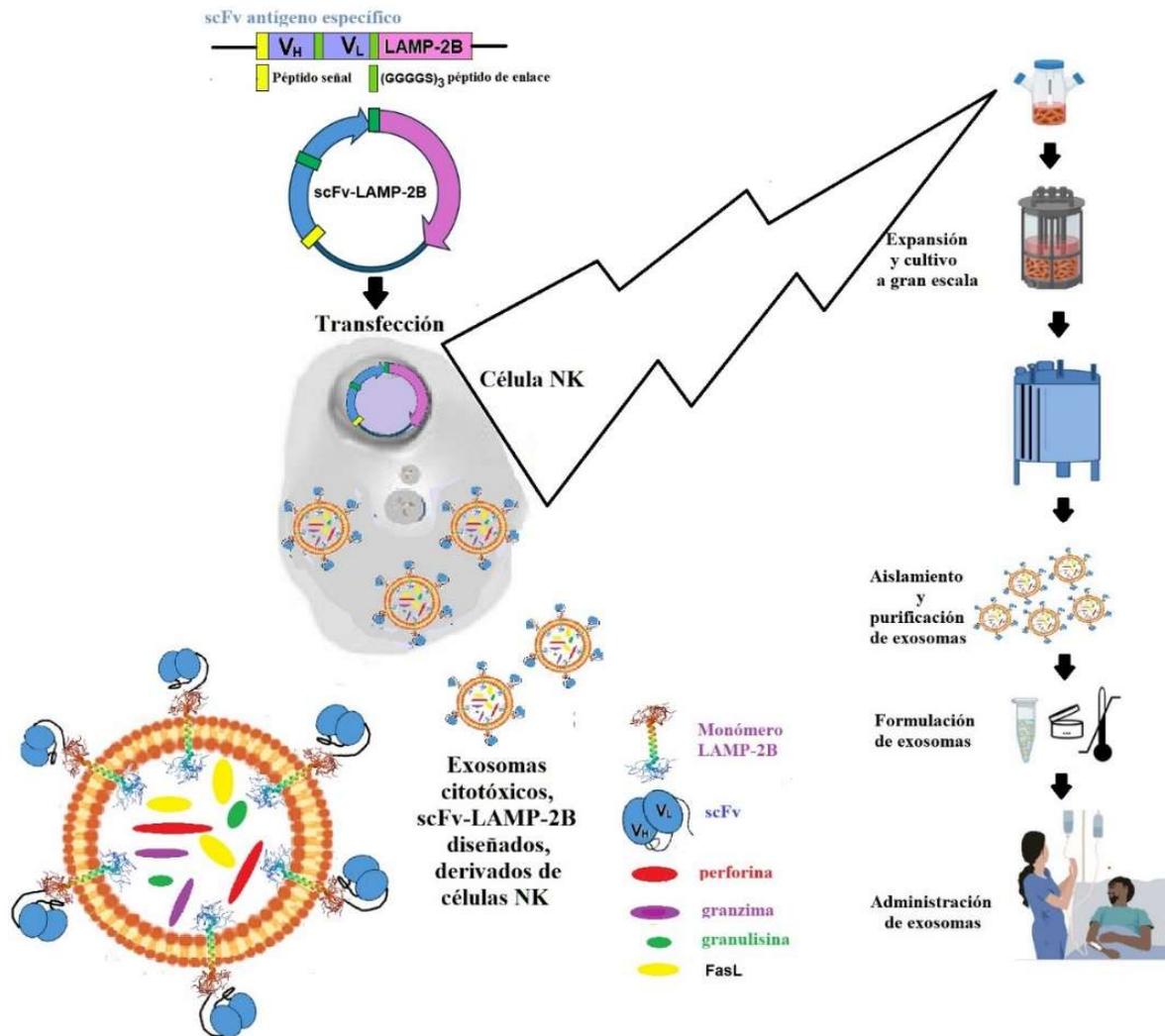


Figura 31. Representación esquemática de la transformación de células NK con un vector scFv-LAMP-2B, y producción de exosomas citotóxicos diseñados, derivados de células NK

La **isoforma LAMP-2B** ha sido la proteína lisosomal más frecuentemente manipulada para el despliegue de **scFv específicos** de antígenos de la superficie tumoral, confiriendo a los exosomas, así diseñados, una alta capacidad para identificar dianas celulares tumorales y derivadamente con alta especificidad citolítica (Figura 31).

El receptor PDGFR es también empleado para el despliegue de scFv (Guo *et al.*, 2025).

III.4.C. La línea celular NK-92 y derivados

Para los objetivos que aquí son ahora objeto de consideración, la **línea celular humana NK-92**, derivada de un paciente con linfoma no-Hodgkin, resulta muy apropiada por cuanto está

aprobada por la FDA para ser empleada en pruebas clínicas, a pesar del hecho conocido de contener secuencias de ADN del virus Epstein-Barr y de expresar moléculas HLA de clase I y de clase II (St-Denis-Bissonnette *et al.*, 2023).

El **derivado NK-92[®] MI** es IL-2 independiente pues, por medio de transfección, ha adquirido la capacidad de sintetizar y expresar la IL-2 humana, y de ser cultivado *in vitro* sin la necesidad de aportar exógenamente esta citocina. Además, ha sido comprobado que la adición exógena de la IL-15 y la IL-21 actúan de forma sinérgica para reforzar la actividad citotóxica de sus exosomas (Kim *et al.*, 2023, Nathani *et al.*, 2024).

Esta línea celular ha sido también modificada genéticamente para generar exosomas con sobre-expresión de NKG2D y de

IL-24 (Huang *et al.*, 2025) y dotarlos así de un nuevo mecanismo terapéutico dual, que, actuando de manera sinérgica, amplifica su eficacia en el tratamiento del cáncer.

Debido a la presencia antes mencionada de moléculas HLA de clase I y de clase II en los exosomas derivados de la línea celular **NK-92**, sería muy probable el desarrollo de una respuesta inmunitaria anti-HLA derivada de su aplicación terapéutica, si bien esto podría ser superado con la utilización de **derivados HLA-knockout** como de hecho ya ha sido llevado a cabo en otras líneas celulares **NK**. Lo mismo podría hacerse en relación a la obtención de derivados editados en los que han sido eliminadas determinadas secuencias génicas no deseadas (Hoerster *et al.*, 2021).

La línea celular **NK-92** está comúnmente considerada como fácilmente transfectable para la generación de variantes establemente transformadas (Klingemann *et al.*, 2016).

III.4.D. Retos y limitaciones

Para pasar del laboratorio a la clínica, los exosomas citotóxicos diseñados a partir de células **NK** tienen que superar aún notables retos y limitaciones.

Los procedimientos para generar, purificar, almacenar y llegar a distribuir esos exosomas a gran escala, de forma eficiente y asequible, y garantizada en cuanto a Buenas Prácticas de Manufactura, requieren ser notablemente mejorados y optimizados.

III.4.E. Conclusión

No habiendo aún entrado en ensayos clínicos pero en base a su alta eficacia a partir de evidencias preclínicas, y a la potencial producción y disponibilidad a gran escala de exosomas citotóxicos, diseñados y derivados de células **NK** humanas, dotados con receptores o ligandos de superficie, específicos para determinadas dianas celulares, esos exosomas son considerados como un muy prometedor enfoque, acelular y no autólogo, para la inmunoterapia del cáncer (Guo *et al.* 2025).

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería la oportunidad que me ha brindado de participar con mi colaboración al presente número de su revista. Aprovecho también esta ocasión para agradecer muy vivamente la acogida y apoyo prestados por el Área de Microbiología, primero; y por el Área de Inmunología, después; una mención especial al Prof. Dr. D. Carlos Hardisson Rumeu y la Prof. Dra. D^a Ángeles Menéndez Patterson; y a todo el personal y servicios; de la Universidad de Oviedo, en la que tan a gusto ha transcurrido la última y mayor parte de mi dedicación docente e investigadora.

Agradezco igualmente las observaciones hechas y la revisión del texto de esta colaboración por parte de mis compañeros, los profesores Dr. Segundo González Rodríguez y Dr. Mario García Domínguez.

Todas las figuras son reproducidas contando con los necesarios permisos, los cuales también agradezco a las personas e instituciones implicadas.

Las imágenes CellWiki son reproducidas de acuerdo a la licencia CC BY-NC-SA 4.0, [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#).

Las imágenes de Wikipedia son reproducidas de acuerdo a la licencia CC BY-SA 4.0 [Wikipedia:Text of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License – Wikipedia](#).

REFERENCIAS

- Al Favez, N., Nassar, M. S., Alshehri, A. A., *et al.* (2023). Recent Advancement in mRNA Vaccine Development and Applications. *Pharmaceutics* 15: 1972.
- Ali A., Kurome, M., Kessler, B., *et al.* (2024). What Genetic Modifications of Source Pigs Are Essential and Sufficient for Cell, Tissue, and Organ Xenotransplantation. *Transpl Int*. 37: 13681.
- Álvarez Vallina, L., González Fernández, A., Magadán Mompó, S., Ramírez, N., Reche Gallardo, P. A., de los Toyos González, J. R. e Ybarra, G. (2018). *Inmunotecnología y sus aplicaciones*. Ediciones de la Universidad de Oviedo. Oviedo. ISBN: 978-84-16343-73-7.
- Anand, R.P., Layer, J.V., Heja, D., *et al.* (2023). Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature* 622: 393-401.
- Bjorkman, P. J, Saper M. A., Samraoui B., *et al.* (1987). Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2, *Nature* 329: 506-512.
- Bjorkman, P. J., Saper, M. A., Samraoui, B., *et al.*, (1987). The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens, *Nature* 329: 512-518.
- Brown, J., Jardetzky, T., Gorga, J., *et al.* (1993). Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 364: 33-39.
- Chatanaka, M, K., Ulndreaj, A., Sohaci, D., *et al.* (2022). Immunoinformatics: Pushing the boundaries of immunology research and medicine. *Immunoinformatics* 5: 100007.
- Chen, Y. F., Luh, F., Ho, Y. S., *et al.* (2024). Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. *J Biomed Sci* 31: 67.
- Choi, H., Yim, H., Park, C., *et al.* (2022). Targeted Delivery of Exosomes Armed with Anti-Cancer Therapeutics. *Membranes*, 12:85.
- Griffith, B. P., Goerlich, C. E., Singh, A. K., *et al.* (2022). Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 387: 35-44.
- Guo, Y., Wang, H., Liu, S., *et al.* (2025). Engineered extracellular vesicles with DR5 agonistic scFvs simultaneously target tumor and immunosuppressive stromal cells. *Sci Adv*. 11(3): eadp9009.
- Hald Albertsen, C., Kulkarni, J. A., Witzgmann, D., *et al.* (2022). The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 188: 114416.
- Hoerster, K., Uhrberg, M., Wiek, C., *et al.* (2021). HLA Class I Knockout Converts Allogeneic Primary NK Cells Into Suitable Effectors for "Off-the-Shelf" Immunotherapy. *Front Immunol*. 11: 586168.
- Hu, D., Yang, R., Wang, G., *et al.* (2024). Emerging Strategies to Overcome Current CAR-T Therapy Dilemmas - Exosomes Derived from CAR-T Cells. *Int J Nanomedicine*. 19: 2773-2791.
- Huang, C., Hu, Q., Wang, P., *et al.* (2025). Overexpression of NKG2D and IL24 in NK Cell-Derived Exosomes for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 26 (5): 2098.
- Kaufmann, S.H.E. (2019). Immunology's Coming of Age. *Front Immunol*. 10: 684. Erratum in: *Front Immunol*. 10: 1214.
- Kim, S. C., Sekhon, S. S., Shin, W. R., *et al.* (2022). Modifications of mRNA vaccine structural elements for improving mRNA stability and translation efficiency. *Mol Cell Toxicol*. 18: 1-8.
- Kim, I. Y., Kim, H. Y., Song, H. W., *et al.* (2023). Functional enhancement of exosomes derived from NK cells by IL-15 and IL-21 synergy against hepatocellular carcinoma cells: The cytotoxicity and apoptosis in vitro study. *Heliyon*. 9: e16962.

- Klingemann, H., Boissel, L., Toneguzzo, F. (2016). Natural Killer Cells for Immunotherapy - Advantages of the NK-92 Cell Line over Blood NK Cells. *Front Immunol.* 14: 7:91.
- Laborda, J. (2021). Inmunotecnología y xenotrasplantes. *Revista SEI Inmunología* 40: 67-69.
- Lopes, C., Cristóvão, J., Silvério, V., et al. (2022). Microfluidic production of mRNA-loaded lipid nanoparticles for vaccine applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 19: 1381–1395.
- Lyu, X., Zhao, O., Hui, J., et al. (2022). The global landscape of approved antibody therapies. *Antibody Therapeutics*, 5: 233-257
- Nathani, A., Sun, L., Khan, I., et al. (2024). Combined Role of Interleukin-15 Stimulated Natural Killer Cell-Derived Extracellular Vesicles and Carboplatin in Osimertinib-Resistant H1975 Lung Cancer Cells with EGFR Mutations. *Pharmaceutics*. 16: 83.
- Paul, W.E. Editor (2003). *Fundamental Immunology*, 5th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA.
- Peng, L., Sferruzza, G., Yang, L. et al. (2024). CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol* 21: 1089-1108.
- Phelps, C. J., Koike, C., Vaught, T. D., et al. (2003). Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science*. 299 (5605): 411-414.
- Porrett, P. M., Orandi, B. J., Kumar, V., et al. (2022). First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant.* 22: 1037-1053.
- Protein Data Bank (PDB). <https://www.rcsb.org/>.
- Ratsika, A., Cruz Pereira, J. S., Lync, C.M.K., et al. (2023). Microbiota-immune-brain interactions: A lifespan perspective. *Curr Opin Neurobiol.* 78: 102652.
- Salvo-Romero, E., Stokes, P. and Gareau, M. G. (2020). Microbiota-immune interactions: from gut to brain. *Lympho Sign Journal.* 7: 1-23
- Sani, F., Shojaei, S., Tabatabaei, S. A., et al. (2024). CAR-T cell-derived exosomes: a new perspective for cancer therapy. *Stem Cell Res Ther.* 15: 174.
- Si, C., Gao, J., Ma, X. (2024). Natural killer cell-derived exosome-based cancer therapy: from biological roles to clinical significance and implications. *Mol Cancer.* 23: 134.
- St-Denis-Bissonnette, F., Cummings, S. E., Qiu, S., et al. (2023). A clinically relevant large-scale biomanufacturing workflow to produce natural killer cells and natural killer cell-derived extracellular vesicles for cancer immunotherapy. *J Extracell Vesicles.* 12: e12387.
- Sun, D., Shi, X., Li, S., et al. (2024). CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). *Mol Med Rep.* 29: 47.
- Tao, B., Du, R., Zhang, X., et al. (2023). Engineering CAR-NK cell derived exosome disguised nano-bombs for enhanced HER2 positive breast cancer brain metastasis therapy. *J Control Release.* 363: 692-706.
- Tao, K.S., Yang, Z. X., Zhang, X., et al. (2025). Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. *Nature* DOI: [10.1038/s41586-025-08799-1](https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1)
- The Antibody Society: [Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US - The Antibody Society](#).
- Ullah, H., Arbab, S., Tian, Y., et al. (2023). The gut microbiota-brain axis in neurological disorder. *Front Neurosci.* 17: 1225875.
- Umabs Antibody Therapies Database (Umabs-DB). <https://umabs.com>.
- Wang, W., Liu, Y., He, Z., et al. (2024). Breakthrough of solid tumor treatment: CAR-NK immunotherapy. *Cell Death Discov.* 10: 40.

El engranaje que mueve el mundo: la logística

Adenso Díaz

Escuela Politécnica de Ingeniería de Gijón, Universidad de Oviedo

Resumen- Cuando vamos a un supermercado estamos acostumbrados a tener a nuestra disposición y en perfecto estado decenas de productos, algunos de ellos tras haber recorrido miles de kilómetros. Incluso en tiempos de crisis, como ocurrió con la pandemia de 2020, allí estaban los alimentos que necesitábamos. Quizá no nos hayamos parado a pensar cómo se puede conseguir esto, pero sin duda no debe de ser sencillo. Supone mover miles de productos de un modo coordinado, con muchas empresas, vehículos e instalaciones involucradas, como si de un mecanismo perfecto se tratara. Una conjunción perfecta de estrategia empresarial, diseño de operaciones y tecnología.

Quienes se encargan de que ese mecanismo funcione con esa sincronía son los departamentos de logística de todas esas empresas. Vamos a tratar de explicar aquí qué es eso de la logística, cómo evolucionó a lo largo del tiempo, qué importancia tiene en nuestras vidas, qué decisiones operativas acarrea, y cuáles son los retos que tiene planteados.

I. ¿QUÉ ES ESO DE LA LOGÍSTICA?

Detrás de toda actividad económica que involucre la compra/venta de bienes, hay una operación logística para llevarlos al cliente. Sólo en ese momento se completa la materialización de su valor (*“nada vale nada hasta que no está en su lugar”* según el dicho). En España, en 2022, se transportaron 2150 millones de toneladas de productos, un 27% con destino al extranjero. Para llevarlo a cabo, las cerca de 220.000 empresas que componen la industria logística dieron empleo a casi un millón de trabajadores (cerca del 5% de la fuerza laboral del país). Sus ingresos fueron de 149.000 millones de euros (ICEX, 2022), lo que representa cerca del 10% del PIB español. Si estas cifras son muy destacadas, en algunos países del sudeste asiático el porcentaje llega a superar el 20%.

La importancia, tanto económica como social, de esta industria es pues evidente a nivel mundial. Fenómenos como la globalización y el auge del comercio electrónico la hacen cada vez más relevante. Con ellos han surgido irremediamente grandes multinacionales del transporte, como la suiza MSC, la mayor empresa naviera del mundo en cuanto a capacidad de carga, la danesa Maersk, la china Cosco. O empresas más conocidas por el gran público, como UPS o DHL. Son las llamadas 3PL, *“third-party logistics”*, que han descubierto un gran nicho de negocio explotando la necesidad de empresas manufactureras que desean despreocuparse de estas actividades logísticas, para así poder centrarse en su “core” de negocio. Las 3PL se han especializado en ofrecer todo tipo de servicios logísticos externalizables, desde la gestión de almacenes al transporte de mercancías, la distribución, la consolidación de carga, y otros muchos. O incluso podríamos mencionar a los grandes del comercio electrónico, como Amazon o Alibaba. Todas estas grandes empresas, cuyo negocio se basa en la

logística, son líderes en sus ámbitos de actuación, tanto en empleo como en desarrollo tecnológico.

I.1. DEFINIENDO LOGÍSTICA

Si preguntáramos a cualquier persona qué palabras asocia con la actividad logística, seguramente las tres primeras que vendrían a su mente serían “transporte”, “almacén”, e “inventario”. Justamente esos tres componentes definen lo que tradicionalmente ha sido el núcleo de la logística: al fin y al cabo, se trata de gestionar los inventarios (entendiendo por ellos las materias primas, los productos semielaborados y los productos acabados), bien cuando están en movimiento o cuando están almacenados. Esta podría ser una primera definición grosera que marca los límites tradicionales de la logística.

Una aproximación interesante para entender qué es la logística (y sobre todo para reflexionar sobre su dificultad) es el concepto de las “7 C” (*“the 7 Rs of Logistics”* en inglés, “R” de *right*). La logística, según este punto de vista, consiste en asegurar el **producto** correcto, en la **cantidad** correcta, en las **condiciones** correctas, en el **lugar** correcto, a la **hora** correcta, al **cliente** correcto, y todo ello, al **coste** correcto. De nada sirve (es más, tendría un coste adicional importante) si, tras recibir un pedido, enviamos un producto diferente del que el cliente nos pidió, o si enviamos más o menos unidades de las pedidas, o llega en malas condiciones de envase o temperatura, o si llega tarde (a los transportistas se les asignan unos rangos horarios muy ajustados en el día para realizar sus entregas) y tiene que esperar al día siguiente, o si lo enviamos a un almacén distinto del que nos pidieron, o si no se entrega al destinatario que deberíamos.

Y, por si fuera poco, todos estos servicios deben realizarse con unos presupuestos muy ajustados debido a la fuerte competencia existente entre las empresas. Es decir, no sólo hay que hacerlo bien y sin errores, sino de un modo muy eficiente. Piénsese que una gran empresa láctea, por ejemplo, puede mover diariamente varios millones de litros de leche por todo el país. Cada uno de esos miles de envases tiene un destinatario concreto, y el departamento de logística debe asegurarse de que cada uno de ellos lo recibe el cliente a tiempo y en buenas condiciones. Todo un reto.

La definición formal de logística más extendida es la dada por el *Council of Supply Chain Management Professionals* (CSCMP, s.f.): la gestión logística consiste en *“la planificación, implementación y control del flujo y almacenamiento eficaz y eficiente de los bienes, servicios e información relacionada, desde el punto de origen al de consumo, con el fin de satisfacer los requisitos del cliente”*.

Vemos que la gestión logística, como cualquier otra gestión (de proyectos, política, ...), consiste en diseñar, programar las actividades a realizar, y monitorear que se cumple lo planificado para así poder actuar ante las desviaciones. En este caso específico, lo planificado se refiere al flujo y al almacenamiento (los dos componentes básicos antes mencionados), pero no sólo de bienes (inventarios) como antes comentamos. Cuando compramos una lavadora, esperamos que quien nos la trae no nos la deje en la puerta y se vaya, sino que queremos que la instale y nos explique cómo funciona. Los servicios deben ser incluidos por tanto entre las actividades logísticas. Y, por último, hoy en día es impensable realizar alguna actividad económica sin que la información asociada no se gestione convenientemente. En logística esto es especialmente importante: mover productos implica tener un control exacto de donde se encuentra en cada momento cada unidad, pues sin la sincronización de los flujos físicos (cosas) y los de información (datos) la eficiencia operativa es imposible, y los productos estarían fuera de control.

Estos flujos podríamos representarlos linealmente como se indica en la Figura 1. La complejidad de las relaciones entre los distintos elementos varía en función de su número, el volumen de operaciones y el ámbito geográfico. En cualquier caso, son muchos los agentes que intervienen y su coordinación no es sencilla.

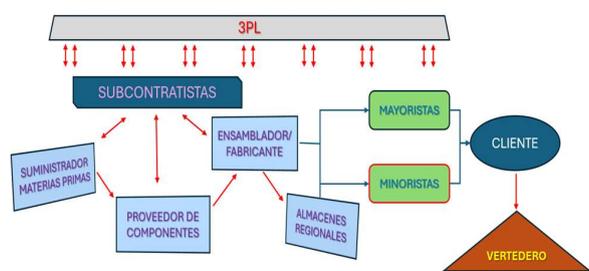


Figura 1. Flujo material de los productos en dirección al cliente

Hay un elemento importante que aparece en la Figura 1 y que de momento no se ha comentado: el flujo sigue más allá del cliente y por ello se ha representado la existencia de un "vertedero". Ante el creciente problema que supone la proliferación de los residuos generados por los productos al final de su vida útil, se han venido aprobando diferentes leyes (promovidas de un modo especial por la Unión Europea) que extienden la responsabilidad del productor hasta ese último momento.

Un ejemplo muy interesante es el de los aparatos eléctricos y electrónicos, regulado por la Directiva 2012/19/UE y sus sucesivas actualizaciones (la última de 2024). Estos residuos contienen metales pesados y sustancias tóxicas como mercurio, plomo, cadmio, arsénico y retardantes de llama que no deberían liberarse de modo incontrolado. Por ello, los fabricantes e importadores de aparatos eléctricos han creado los denominados

Sistemas Colectivos de Responsabilidad Ampliada del Productor (SCRAP) para recoger y gestionar en su nombre estos aparatos al final de su vida útil, cumpliendo así con la normativa y el principio de "quien contamina, paga".

Ahora bien, todas esas operaciones de recogida y tratamiento no siguen el flujo del fabricante al cliente de la Figura 1, sino al contrario, vuelven hacia atrás, en ocasiones de vuelta al ensamblador, pues muchas veces esos productos recogidos se canibalizan (se aprovechan algunas partes reusables), o al menos se aprovechan parte de sus materias primas. Es decir, el flujo que la logística gestiona no es tan lineal y directo como hemos comentado.

Más aún, no ya por razones medioambientales o legales sino comerciales, las empresas se ven forzadas a cambiar el sentido del flujo de los bienes que debe gestionar. Es el caso de la devolución de productos defectuosos, averiados, o que el cliente rechaza. El auge del comercio electrónico en el que el cliente no tiene contacto con el producto real hasta que se le entrega, ha hecho crecer de un modo muy notable estas operaciones de retorno. De los 241.000 millones de dólares que los norteamericanos gastaron en compras on-line en el *Black Friday* de 2024, el 17,3% de los productos fueron devueltos. En el caso de la venta de ropa, algunas empresas reportan hasta un 40% de devoluciones (Khalaf, 2024). Según un estudio desarrollado en Estados Unidos (NRF, 2024) el 51% de los jóvenes clientes de la generación Z practica el *bracketing* (comprar varias prendas con la intención de devolverlas), lo cual conlleva ingentes volúmenes de retornos de productos.

Esto ha dado lugar a la denominada **logística inversa**, la cual aborda cómo gestionar el retorno de productos del cliente al productor. Aunque los problemas de decisión a los que tiene que dar respuesta son en gran parte similares a los de la logística directa, su dificultad viene agravada por la mayor incertidumbre en la que opera: cuando un fabricante planifica su producción tiene un gran control sobre los suministros que necesita, a través de los contratos con sus proveedores; cuando se desea canibalizar ciertos componentes provenientes de equipos desechados por sus propietarios, la existencia de esos equipos es puramente aleatoria y no planificable por las empresas que los recibirán (Díaz *et al.*, 2004).

I.2. MÁS ALLÁ DE LA LOGÍSTICA: LA CADENA DE SUMINISTRO

Una de las tres industrias que más factura globalmente es la automotriz. Pensemos en cómo se fabrica un coche. Realmente las diferentes marcas que conocemos no son quienes los fabrican: los frenos se los hace un proveedor con quien ha llegado a un acuerdo a largo plazo; los amortiguadores, otro, y así sucesivamente. El fabricante lo ensambla todo (después de una importante labor de coordinación) y lo comercializa, lo financia, lo diseña... Por tanto, son muchos los proveedores que deben intervenir (a su vez cada uno de ellos con otros proveedores que a su vez les sirven otros componentes) para que al final el

vehículo pueda ser completado. Si alguno de ellos falla, no habrá frenos o amortiguadores, y no habrá coche. Todo debe funcionar perfectamente y sin ningún fallo para que el cliente reciba un vehículo de calidad. Si alguien falla, fallan todos pues los vehículos, al final, no se venderán.

Este es un hecho muy relevante. Cada vez más las empresas forman parte de redes comerciales con varios niveles de proveedores aguas arriba, y varios clientes hacia abajo, cuya misión es participar en la elaboración del producto que el cliente compra. Por tanto, es importante dar un paso más allá de la visión un poco miope que hemos visto de lo que es logística, y ampliar la mirada hacia un concepto más global e integrador: la **cadena de suministro** (*supply chain* en inglés). Mientras que la logística tradicional se enfoca en aspectos específicos como el transporte, el almacenamiento o la distribución, la cadena de suministro abarca todo el conjunto de procesos y actores que intervienen en la creación y entrega de un producto o servicio, desde la materia prima hasta el consumidor final. No se trata solo de mover productos, sino de gestionar relaciones, sincronizar operaciones y tomar decisiones estratégicas que afecten a toda la red (Figura 2).

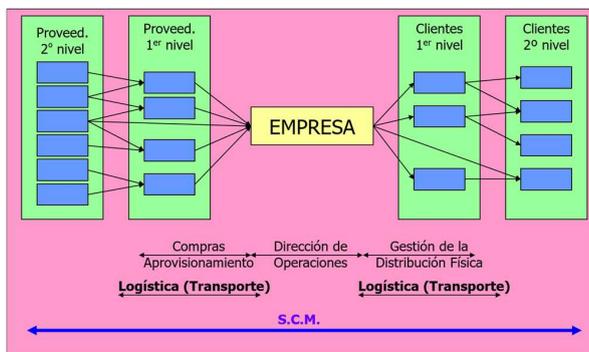


Figura 2. Ámbito de coordinación de la gestión de la cadena de suministro (SCM)

En otras palabras, la cadena de suministro es el sistema completo que conecta proveedores, fabricantes, centros de distribución, minoristas y clientes, todos trabajando en coordinación para garantizar que el producto adecuado llegue al lugar adecuado.

Una de las principales diferencias entre logística y cadena de suministro está en el nivel de enfoque. La logística tiende a centrarse en operaciones internas de una empresa, mientras que la cadena de suministro rompe esa barrera organizativa y se orienta a la colaboración interempresarial. Es una perspectiva holística, donde el rendimiento no se mide solo por la eficiencia de una parte del proceso, sino por el resultado final que se entrega al cliente.

En la práctica, una gestión eficaz de la cadena de suministro puede marcar la diferencia entre el éxito o el fracaso del negocio. Permite reducir costes, acortar tiempos de entrega, mejorar la

calidad del servicio, adaptarse a cambios en el mercado e incluso minimizar el impacto ambiental mediante prácticas sostenibles.

Hoy en día, con la globalización, la digitalización y las crecientes expectativas de los consumidores, el concepto de cadena de suministro cobra aún más relevancia. Ya no es suficiente con tener una logística eficiente; es necesario pensar en términos de ecosistema, de redes conectadas, de decisiones compartidas. En resumen, si la logística es el corazón operativo del movimiento de productos, la cadena de suministro es el sistema nervioso completo que conecta, coordina y optimiza todas las funciones necesarias para que ese producto llegue a manos del cliente de forma eficiente, sostenible y rentable.

I.3. LAS ACTIVIDADES LOGÍSTICAS

Analizando las distintas partes que aparecen en el flujo de materiales de la Figura 1, podríamos identificar 4 “logísticas” diferentes en todo el proceso: una *logística de aprovisionamiento* que gestiona el flujo de las compras y suministros; una *logística de producción* relacionada con los movimientos internos y la transformación necesaria para añadir valor a los productos; una *logística de distribución* para hacer que los productos lleguen al cliente, y una *logística inversa* para gestionar las devoluciones y el reciclaje. En cada una de ellas son muchas las distintas actividades que el personal logístico debe llevar a cabo para conseguir los resultados buscados.

La Figura 3 resume las que podríamos considerar las actividades principales a realizar. Algunas de ellas son transversales a todas las demás, como es la coordinación con el resto de la cadena (incluyendo la coordinación con los sistemas informáticos del resto de eslabones), la previsión de necesidades que todo el sistema tendrá, o incluso el análisis de la eficiencia que se está logrando actualmente con el fin de promover mejoras. Aquí se suelen considerar diversos KPI (*Key Performance Indicators*) logísticos como el “*On Time In Full*” (porcentaje de entregas realizadas a tiempo y completas), el coste por unidad, la tasa de devoluciones, la cobertura de inventario (días que el inventario actual cubre la demanda), etc. Además, a nivel de suministro, en el almacén, en la producción, en el transporte, en el servicio logístico y en la logística inversa, otras muchas más actividades han de ser realizadas coordinadamente. Cada una de ellas requiere de una compleja toma de decisiones que afecta a la eficiencia de las operaciones.

II. DE ALEJANDRO EL GRANDE A AMAZON

Para entender cómo hemos llegado al punto en el que nos encontramos, va a ser interesante mirar hacia atrás y repasar un poco de historia. Realmente todo comenzó hace miles de años. Conforme las sociedades protohistóricas evolucionaron y se expandieron las civilizaciones en imperios, surgió la necesidad de garantizar el suministro de alimentos y otros productos esenciales para la economía a lo largo de grandes extensiones territoriales. Alejandro Magno llegó a controlar desde Grecia al

noroeste de la actual India, más de 5 millones de km². Avanzar sobre miles de kilómetros sólo fue posible gracias a que el rey macedonio tenía muy clara la importancia que tenía garantizar los suministros al avance de las tropas: previamente a sus expediciones estudiaba los caminos y la climatología, nombró al general Eumenes de Cardia como Secretario General del ejército para organizar las entregas de víveres y pago de los equipos, y creó los trenes de combate que transportaban tiendas de campaña, abastecimientos médicos, herramientas para reparar los caminos y las armas, y sobre todo, alimentos (San Román, 2011).

Sin embargo, no fue hasta el siglo XVIII cuando el general prusiano Carl von Clausewitz teorizó sobre dos conceptos diferenciados en el arte de la guerra: por una parte, el uso de las fuerzas de combate y su estrategia, y por otra todo lo demás que es necesario para que las fuerzas puedan combatir (Júnior y Duarte, 2005). Esto último es lo que ya en el siglo XIX se popularizó en los tratados militares que se estudiaban en las academias de todo el mundo con el nombre de “logística” (del griego *logistikós*, “hábil para calcular”), y que en la II Guerra Mundial marcó el destino de muy importantes batallas. El mariscal Rommel escribió en sus memorias que los alemanes

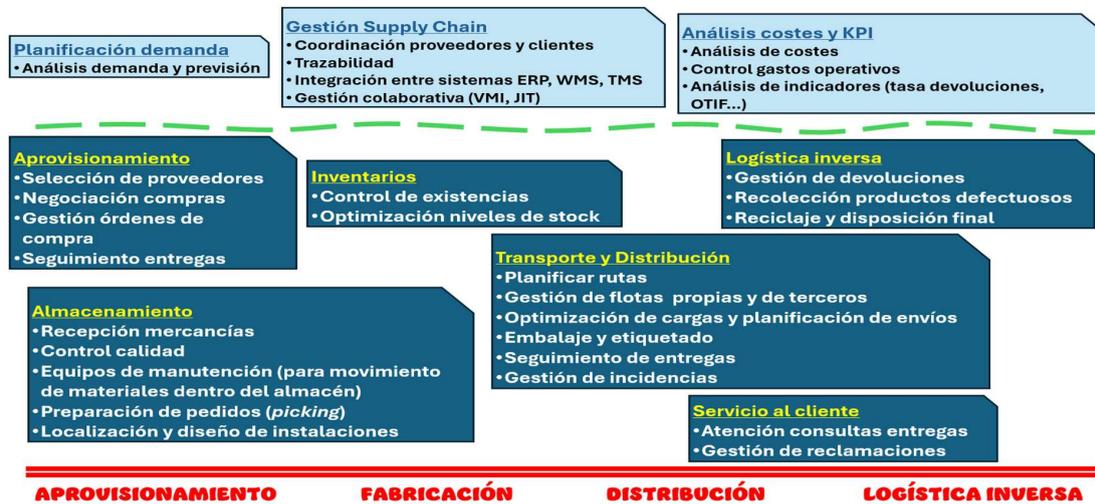


Figura 3. Actividades dentro de la función logística

El ejército romano también tuvo retos similares, levantando miles de kilómetros de calzadas (y rutas marítimas) para el transporte de bienes y tropas, y construyendo “*horrea*” (ver Figura 4) para el almacenamiento de cereales y otros productos básicos para la población civil y las campañas militares (Salido Domínguez, 2015).

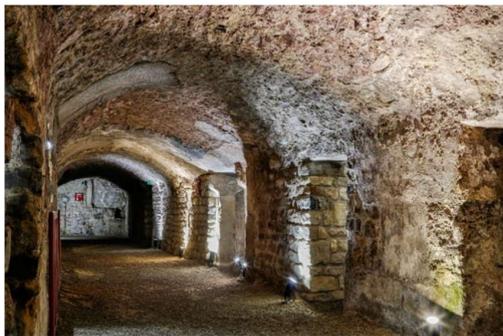


Figura 4. Galerías del *horreum* romano en el subsuelo de Narbona, en la Via Domitia que atravesaba el sur de la Galia desde los Alpes a los Pirineos.
Fuente: <https://www.cotedumidi.com/es/sit/pcular0110000044-lhorreum/>

perdieron la batalla del Norte de África no porque tuvieran peores soldados o equipos (de hecho, los tanques alemanes superaron a los de los aliados durante toda la Guerra), sino porque los británicos tenían una mejor logística (Rommel, 2006).

Más recientemente, la Operación Tormenta del Desierto de 1991 contra el régimen de Saddam Hussein fue calificada por Business Week como “la mayor operación logística militar de la historia”, movilizando en unas pocas semanas medio millón de soldados y millones de toneladas de suministros. El responsable de todas estas operaciones, el teniente general norteamericano William Pagonis, escribió en un libro (Pagonis and Cruikshank, 1992) sus experiencias, destacando la importancia que supone la logística para la competitividad de todas las organizaciones (no sólo los ejércitos). Un par de años después, Pagonis dejó su carrera militar para pasar a la vida civil como vicepresidente ejecutivo y máximo responsable de la logística de uno de los mayores grandes almacenes de la época, Sears.

Ésta ha sido la tendencia histórica: la logística se desarrolló inicialmente en el ámbito militar, pues ese era el entorno que durante siglos presentó los mayores retos por su volumen de operaciones; con la globalización, todo el *know-how* desarrollado en los grandes conflictos pasó a ser aprovechado

por las grandes empresas que son las que actualmente tienen retos de volúmenes similares. En 2021, cuando la población mundial era de 7921 millones de personas, se estima que Amazon despachó 7700 millones de paquetes en todo el mundo (Goodchild, 2022). Cada uno de esos paquetes debía ser enviado de modo que al cliente le llegase el día prometido. ¿Cómo pudo Amazon conseguir esto? Pues mediante una mezcla perfecta de estrategia empresarial, diseño de operaciones (es decir, la definición de una gran red de empresas, instalaciones y vehículos para llevar a cabo las actividades logísticas antes enumeradas), y por supuesto, tecnología. Vamos a comentar estos tres aspectos más adelante.

II.1. LA LOGÍSTICA DEL ÚLTIMO SIGLO

Más allá del entorno militar, la evolución de la función logística en la empresa ha tenido un ritmo variable a lo largo del siglo XX, muy dependiente de la evolución del comercio internacional. Hay que tener en cuenta que tradicionalmente los países protegían fuertemente sus economías mediante aranceles elevados y otras barreras no arancelarias (como cuotas de importación y subsidios internos). El comercio internacional estaba dominado por una lógica proteccionista, donde los países buscaban resguardar sus industrias locales frente a la competencia extranjera, de un modo especial a raíz de lo ocurrido con la crisis económica de 1929. El comercio global estaba pues limitado a bloques coloniales o acuerdos bilaterales, sin un sistema amplio de reglas multilaterales. Esto hacía que las necesidades logísticas fueran básicamente domésticas y que la función logística se viera como una serie de actividades secundarias (previsión, compras, planificación, almacenes, distribución, ...) dentro de la organización empresarial, sin necesidad de tener una entidad diferenciada. Si uno consulta manuales de gestión empresarial de esos años (Figura 5), verá que todas esas actividades estaban repartidas en los organigramas de la época en diversos departamentos (producción, finanzas, o la dirección comercial), sin un nexo fuerte entre ellas.

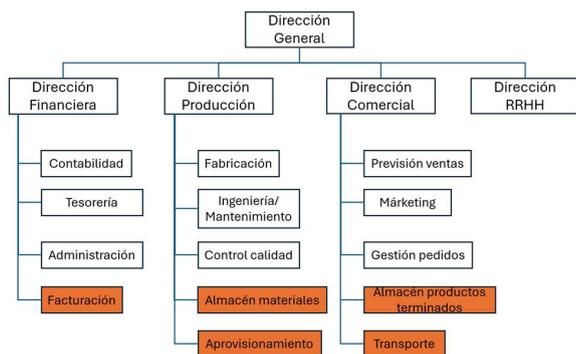


Figura 5. Organigrama típico de una empresa industrial a mediados del siglo XX. (Sombreadas las actividades logísticas)

Pero las empresas necesitaban crecer para conseguir economías de escala, y limitarse a los mercados locales suponía un gran corsé para poder lograrlo. Después de la Segunda Guerra Mundial se produjo un giro hacia la liberalización del comercio, con varios hitos importantes. En 1947 se firmó el Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio (GATT) para promover la reducción de aranceles y otras barreras mediante sucesivas rondas de negociación, las cuales dieron lugar a la posterior creación en 1995 de la Organización Mundial del Comercio (OMC). Más aún, empezaron a firmarse tratados regionales (UE, NAFTA, Mercosur, ASEAN) que incidían en esa misma tendencia de abrir las puertas al comercio a base de derribar barreras, yendo hacia una globalización económica. El comercio global empezó a crecer a un ritmo exponencial (Figura 6) y la logística estaba detrás de cada uno de esos dólares.



Figura 6. Evolución del comercio mundial, en dólares corrientes. Fuente: UNCTAD (2025)

Ahora bien, cuando los clientes están en cualquier lugar del mundo, deja de ser tan secundaria la actividad logística. Los transportes suponían un coste importante y era necesario cuidarlos para ser competitivos. Y aquí otro hecho histórico clave ayudó a reforzar la importancia de la eficiencia en logística: la Guerra del Yom Kipur, en 1973. El 6 de octubre, varios países árabes atacaron Israel para recuperar territorios perdidos en 1967 en la que se había denominado la Guerra de los Seis Días; los países occidentales apoyaron a Israel, y esto provocó un embargo y recorte de producción por parte de la OPEP que dio lugar a incrementos del precio del petróleo de hasta un 300% en cinco meses. Los costes del transporte y la distribución aumentaron drásticamente, y como consecuencia directa, las empresas y los gobiernos comenzaron a prestar mucha más atención a la eficiencia logística y a la gestión de inventarios, rutas y modos de transporte.

Se hizo evidente la necesidad de optimizar procesos logísticos para reducir costes, minimizar el consumo energético y asegurar el abastecimiento en un contexto de incertidumbre y volatilidad de precios. La logística se volvió importante dentro del ámbito empresarial, y las empresas comenzaron a agrupar todas esas actividades dentro de departamentos exclusivos expertos en su gestión, dándole la importancia que ahora se le da.

A partir de ahí, la evolución de la logística fue a la par que la de las demás funciones empresariales. Con el avance de la tecnología digital y la aparición de la era de la información, la logística fue objeto de cambios radicales. Se desarrollaron sistemas de gestión de almacenes y transportes, códigos de barras y RFID, así como sistemas de trazabilidad y localización en tiempo real.

Hasta hace unos pocos años se hablaba de tres revoluciones industriales: la de la mecanización con máquinas de vapor del siglo XVIII, la de la producción en masa con electricidad y líneas de ensamblaje, y la de la automatización con computadoras y tecnologías de la información. Como parte de una estrategia gubernamental para impulsar la digitalización del sector industrial y bajo el patrocinio del gobierno alemán, en la Feria de Hannover de 2011 se acuñó el término Industria 4.0. Se trataba de transformar las fábricas en entornos inteligentes, autónomos y conectados, revolucionando la manera en que se produce, se gestiona y se entrega valor. En las *smart factories* las máquinas, sistemas y personas están conectados entre sí mediante tecnologías como el Internet de las Cosas (IoT), la inteligencia artificial, los robots colaborativos “*cobots*” que trabajan junto a los humanos, etc. No es extraño que también se empezara a hablar de una nueva logística, la **logística 4.0**, donde la automatización, la conectividad y la inteligencia de datos son protagonistas. Se hace habitual un uso intensivo de sensores, RFID y dispositivos conectados, almacenes automatizados mediante robots y vehículos autónomos, la optimización del transporte con algoritmos predictivos y sistemas de gestión inteligente y una toma de decisiones basada en análisis de datos en tiempo real.

Pero el mundo avanza rápido. En 2021 la Dirección General de Investigación e Innovación de la Comisión Europea (CE, 2021), introdujo oficialmente el concepto de Industria 5.0 como una visión estratégica para el futuro industrial de Europa. Se pone al ser humano en el centro del proceso productivo, promoviendo una colaboración inteligente entre humanos y máquinas, y buscando un equilibrio en el desarrollo económico con la responsabilidad social y ambiental. Ya no se prioriza sólo la automatización, digitalización y eficiencia, sino re-humanizar la industria, reconociendo el pensamiento crítico y la toma de decisiones humanas, reducir el impacto ambiental, usar energías limpias y fomentar la economía circular, así como la resiliencia, es decir, preparar los sistemas industriales para adaptarse a crisis globales como pandemias, desastres naturales o cambios geopolíticos. Ya se puede hablar de una **logística 5.0** que busca crear ecosistemas logísticos inteligentes y responsables, donde la tecnología y la humanidad coexisten en equilibrio para responder a los retos del futuro, centrada en el cliente, y comprometida con el medio ambiente en el uso de energías limpias y la reducción de emisiones.

III. LOGÍSTICA COMO HERRAMIENTA COMPETITIVA

Todas las empresas están en los mercados compitiendo con otras por conseguir clientes que compren sus productos. ¿Por

qué unas tienen más éxito que otras? Eso ocurre porque algunas sí han sabido ofrecer algo que los clientes aprecian y les diferencia de las demás. Podría ser, por ejemplo, porque sus productos son más baratos que los de la competencia. Es una buena razón, pero ese no es el único modo de diferenciarse.

Si pensamos en las cadenas de supermercados, todos podríamos nombrar algunas que son conocidas básicamente por sus precios bajos. Para poder ofrecer esos precios reducen al máximo sus costes, y eso implica que mantienen un número de referencias muy escaso, es decir, allí el cliente encuentra sólo una o dos marcas por cada producto (de ese modo reducen los costes de inventario), y en las tiendas los detalles están menos cuidados. Sin embargo, todos conocemos otras cadenas que tienen un enfoque radicalmente diferente: en su sección de quesos podremos encontrar decenas de marcas de toda Europa, la reposición de estanterías es frecuente, su diseño está muy cuidado, y en definitiva el precio no es la principal característica distintiva. Éstas también tienen su público, e incluso pueden llegar a tener más beneficios que las primeras. Dos son pues las principales estrategias para competir: en costes, o en calidad (o si queremos, en el ámbito logístico, en calidad del servicio).

Realmente, ninguna empresa decide apostar por una u otra estrategia de modo puro, sino que se buscan estrategias mixtas. Hasta los supermercados más selectos hacen ofertas.

Cuando una empresa logística está decidiendo cómo competirá, se va a enfrentar también a ese equilibrio (“*trade-off*”) entre la calidad del servicio que ofrecerá (cuanto mayor mejor) y el coste en que incurrirá para lograrla (cuanto menor mejor). Por ejemplo, llevar los productos en avión sería un servicio de máxima calidad por su rapidez, pero ¿el cliente está dispuesto a pagar ese elevado coste?

Estamos ante una típica toma de decisiones bi-objetivo. En estos casos no hay una solución mejor que todas las demás (como ocurre cuando hay que optimizar una sola variable), sino que lo único que tendremos que evitar son las soluciones “dominadas”. En la Figura 7 la estrategia de una empresa que elija el mix 1 no se puede afirmar que sea mejor que la que elija el 2 o el 3, simplemente tiene como *target* un cliente diferente, que en su caso busca precios muy bajos sin darle tanta importancia a la calidad; sin embargo, la que elija el mix 4 no sobrevivirá mucho tiempo, pues la que eligió el mix 2 consigue niveles de servicio mayores con costes más reducidos y eso los clientes lo percibirán y la preferirán sin duda. La 4 está “dominada” por la 2. Las estrategias no dominadas forman lo que en optimización multicriterio se denomina la *frontera de Pareto*, y son las únicas que tiene sentido considerar.

De acuerdo, quiero competir en precios. ¿Cómo puedo reducir los costes para ser capaz de hacerlo? Según The Geography of Transport Systems (2018) son cuatro las principales fuentes de coste en logística: el transporte (58% del total), las operaciones en el almacén (23%), los costes de inventarios (11%) y los administrativos (8%). Para bajar costes habrá que eliminar todas aquellas actividades que consumen recursos pero no añaden valor para el consumidor, principalmente en el transporte y almacén (por ejemplo, movimientos innecesarios, esperas innecesarias, hacer las cosas bien a la primera, etc.).

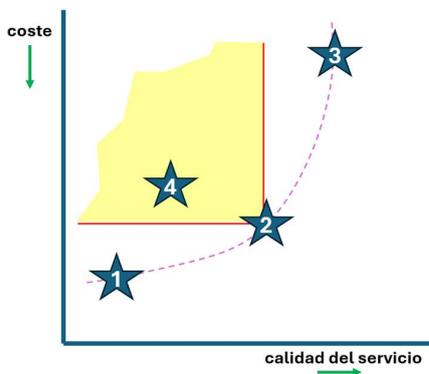


Figura 7. Cuatro potenciales alternativas de mix estratégico coste vs. calidad. Las de la zona amarilla están dominadas por la 2

Por otra parte, si lo que queremos es competir en calidad del servicio, en logística podríamos identificar varias alternativas. Pensemos en una empresa de mensajería. Podría distinguirse de las demás, por ejemplo, compitiendo en tiempo, es decir, orientándose a ser la más rápida en la entrega. Los clientes que necesitan urgentemente hacer llegar documentación a otra provincia estarán deseosos de pagar más por usar su servicio. Por el contrario, otra podría no orientarse a ser la más rápida, sino que podría tratar de competir en “flexibilidad”, es decir, diseñando su proceso para poder entregar desde un pequeño sobre a un enorme paquete. Seguro que hay clientes en el mercado que buscan esta cualidad. O también podría competir en seguridad: sus competidores son más baratos, más rápidos, más flexibles, pero esta empresa garantiza que tu envío no se perderá, y eso tiene también su segmento de clientes.

Son muchas por tanto las decisiones de tipo estratégico que las empresas deben tomar para definir cómo competir, las cuales afectan a distintas áreas de la empresa. Por ejemplo, respecto al aprovisionamiento, debe definir el grado de integración vertical (hasta qué punto se hará cargo la empresa, aguas arriba y abajo en la cadena, de las diferentes fases productivas y de distribución, o si dependerá de proveedores externos); debe definir el número de proveedores (muchos proveedores minimizan riesgos de quedarse sin material ante crisis o problemas internos que alguno de ellos pueda tener, pero por el contrario aumentarán los costes ya que cada uno servirá menores volúmenes de productos, además de dificultar la gestión al ser tantos).

Respecto a la distribución, hay que decidir el modo de transporte a utilizar (tren, camión, barco...); hay que determinar el grado de subcontratación que usaremos para la distribución de los productos (¿nos encargamos nosotros del transporte, o contratamos empresas especialistas que nos lo hagan? ¿todo, o sólo una parte?). En la política de inventarios hay que decidir la localización de los almacenes (centralizados, para mantener menos inventario total y necesitar menos personal a costa de estar lejos del cliente, o bien descentralizado, con mayor stock

repartido por el país, pero de modo que podremos atender con rapidez las necesidades de los clientes); hay que decidir la rotación y el nivel de stock (mucho stock para minimizar la posibilidad de que nos quedemos sin material y que ofrezcamos un buen servicio a nuestros clientes, o más ajustado para ahorrar costes aunque nuestro servicio no sea tan bueno). Como se ve, definir la estrategia es buscar un continuo *trade-off* entre coste y calidad del servicio, que cada empresa determina cómo resolver.

Un aspecto estratégico que la empresa debe definir es su grado de *outsourcing* o tercerización. Anteriormente comentamos el gran auge que han tenido las 3PL, empresas que prestan todo tipo de servicios logísticos, desde el etiquetado al transporte o almacenamiento. Surgieron con fuerza en las décadas de 1980 y 1990, cuando muchas empresas comenzaron a enfocarse en su negocio principal y buscaron reducir costos operativos asociados con operaciones que para ellos eran secundarias (aunque importantes), y que otros podrían hacer con más eficiencia. La logística era un buen ejemplo de ese tipo de operaciones. El crecimiento del comercio internacional, la globalización y el auge del comercio electrónico aceleraron aún más esta tendencia. Con esta práctica es cierto que se pierde cierto control sobre el producto y el contacto con el cliente, pero la reducción de costos, el acceso a tecnología avanzada que esas empresas especializadas poseen y una mayor flexibilidad operativa compensan esas limitaciones.

Veamos ahora algunas otras ideas de carácter estratégico que la industria ha venido desarrollando a lo largo de los pasados años, y que suponen importantes avances en la eficiencia de las operaciones logísticas.

III.1. COLABORACIÓN EN LA CADENA

Conforme se extendió en las organizaciones el concepto de cadena de suministro, muchos de los esfuerzos llevados a cabo para lograr una reducción de costes y ofrecer un mejor servicio empezaron a estar asociados con mejorar la coordinación a lo largo de toda la cadena, desde los fabricantes a distribuidores y minoristas. Tradicionalmente, cada actor operaba con información limitada y aislada, lo que generaba problemas como exceso de inventario o roturas de stock al no saber con certeza qué estaba ocurriendo aguas arriba o abajo. Esto era ineficiente, y en este contexto surgió en los años 90 un modelo de gestión colaborativa denominado **CPFR** (*Collaborative Planning, Forecasting and Replenishment*) que ha tenido una gran implantación en la industria.

Para poder compartir datos en tiempo real sobre inventarios, evolución de las ventas, y previsiones de demanda, CPFR, aunque no sea un estándar informático en sí, requiere del uso de potentes sistemas de información (ERP, EDI, etc.). El objetivo es que, con más información, cada eslabón pueda mejorar la toma de decisiones, optimizando los niveles de inventario, reduciendo costos operativos y en definitiva aumentando la satisfacción del cliente. A la vez, así se fortalece la relación a

largo plazo entre socios de la cadena de suministro, en base a la confianza y la transparencia.

Tras el éxito de las primeras pruebas piloto, el modelo fue formalizado en 1998 y promovido por la *Voluntary Interindustry Commerce Standards Association* (VICS), que definió los estándares del modelo para su adopción en distintas industrias.

III.2. EL CROSSDOCKING

Si deseamos alcanzar grandes ventajas competitivas en costes, sería buena idea plantearse una reingeniería de los procesos que actualmente tenemos en ejecución, es decir, cuestionarse todo lo que hacemos y ver si con cambios radicales se pueden lograr esos resultados espectaculares que se persiguen.

Antes comentamos que más del 20% de los costes logísticos están asociados a las actividades desarrolladas en el almacén. Comencemos por ahí. ¿Qué operaciones se hacen en un almacén? Básicamente cuatro: se reciben los productos; se almacenan; se retiran los productos de las estanterías para preparar los pedidos de los clientes (*picking*), y finalmente esos productos se expiden al cliente. De estas cuatro, las más costosas son el almacenamiento (por el coste financiero del dinero inmovilizado) y el *picking* (por requerir mucha intervención humana en la selección de los productos demandados). Podríamos pensar que si queremos ser radicales en nuestra mejora de los procesos, eliminando esas dos operaciones seguro que se ahorrará una gran cantidad de dinero.

Esto suena un poco absurdo. Estamos diciendo que queremos eliminar que en el almacén se haga almacenaje. Si se lograra, ¿qué tendríamos? El almacén sería un simple lugar de paso en donde los productos se recepcionarían, y directamente, sin almacenarse, se expedirían a su destino final. Suena difícil de conseguir, pero desde un punto de vista estratégico, si lo consiguiéramos, se ahorraría muchísimo dinero y nuestra competencia tardaría un tiempo en poder imitarnos, lo cual aporta una ventaja temporal importante.

Esta idea da lugar al concepto de las denominadas estaciones de *crossdocking* (Figura 8), instalaciones de transbordo donde llegan los camiones con los productos, estos se clasifican en minutos mediante kilómetros de cintas transportadoras y una sofisticada tecnología, se consolidan con otros productos, y se cargan en camiones de salida, cada uno con destino a un cliente. Pero esto no es todo. Además del ahorro en almacenamiento, se genera un importante ahorro en los transportes porque las cargas consolidadas se pueden programar para que sean mayores, y así evitar costosos envíos de pequeño tamaño y mejorar las rutas.

Para poder implementar esta idea es imprescindible que el cliente sea conocido de antemano, al menos en el momento en que llega el camión con la mercancía. Sólo así toda su carga puede ser expedida sin necesidad de almacenarla temporalmente. Se vuelve crítico para ello el empleo de los sistemas de información que coordinen todos estos movimientos, y que permitan que las llegadas y salidas se hagan de modo sincronizado, a través de una detallada planificación.

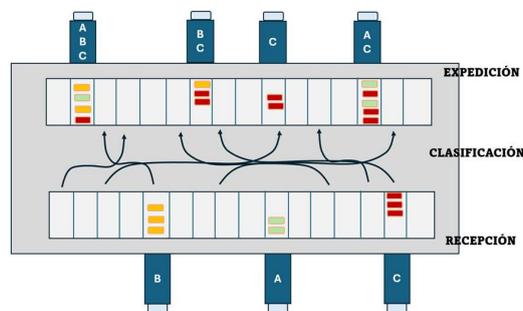


Figura 8. Esquema de una estación de *crossdocking*

Por otra parte, no todos los productos son susceptibles de ser gestionados de este modo. Productos con una demanda muy escasa no justificarían la llegada de un camión a plena carga, pues no se podría expedir tanto material a los pocos clientes que lo piden. Productos con demanda muy incierta harían muy difícil poder recibirlos en la cantidad justa y asignarles a tiempo un cliente que los demande. Por eso, el *crossdocking* es adecuado para productos maduros, de gran rotación, o productos en promoción que de modo preplanificado se envían a las tiendas.

III.3. EL VENDOR MANAGED INVENTORY, VMI

Tradicionalmente, la práctica del aprovisionamiento consiste en que cada eslabón gestiona su almacén y, en función de las existencias y su política de inventarios, hace los pedidos para que el proveedor le cubra sus necesidades.

Si lo pensamos, este modo tradicional de proceder presenta ciertos efectos secundarios. Como nuestro proveedor no tiene conocimiento de cuándo haremos nuestro pedido, se ve forzado a mantener stocks de seguridad para poder darnos servicio (y eso es un coste que nos tendrá que repercutir); además, seguramente recibirá pedidos a corto plazo que le forzarán a cambiar sus planes de producción, y eso siempre acarrea costes (que también nos repercutirá). Para rematar, además de salirnos más caro, con tanta incertidumbre siempre está presente el riesgo de que el proveedor sea incapaz de servirnos finalmente el pedido, afectando a la calidad de servicio que a su vez nosotros ofrecemos.

Recordemos que al hablar anteriormente de CPFR se comentó la importancia de fomentar las relaciones a largo plazo entre los miembros de la cadena, para así facilitar la transparencia y mejorar la toma de decisiones. ¿Qué pasaría entonces, si dado que ese proveedor tiene toda la información de nuestro almacén y nuestras futuras necesidades, nos fiamos de que sea él quien gestione nuestro inventario? Parece un poco descabellado que perdamos el control de nuestro propio almacén y nos fiamos de que otros lo hagan en nuestro nombre, pero esa es justamente la idea del VMI (*Vendor Managed Inventory*): que el proveedor asuma la responsabilidad de monitorizar y reabastecer el inventario del cliente (normalmente un distribuidor o minorista), en lugar de que sea el cliente quien realice los pedidos directamente.

Para el funcionamiento del VMI el cliente debe proporcionar datos actualizados sobre ventas, niveles de inventario y proyecciones de demanda. Con esta información, el proveedor decide cuándo y cuánto reabastecer, asegurando que siempre haya productos disponibles sin que el cliente tenga que gestionar activamente el inventario.

¿Qué ventajas presentaría la implementación de esta idea? Al conocer el proveedor con antelación cuándo tiene que enviarnos material, puede hacer una mejor planificación de su producción, nosotros reduciremos nuestros niveles de inventario, evitaremos roturas de stock, mejoraremos nuestro nivel de servicio, se reducen los costes administrativos, y se mejora el *cashflow* (se paga cuando se venda).

Sin embargo, implementar esta estrategia también plantea retos. La integración tecnológica debe implementarse correctamente, ya que requiere compartir muchos datos en tiempo real. Pero sobre todo hay un riesgo en cuanto a la confianza: el cliente debe confiar en que el proveedor obrará con lealtad y no actuará contra sus intereses, enviándole pedidos que no necesita. Por eso, muy pocas empresas son capaces de atreverse a dar este paso. Esta es la típica situación que modela el conocido *dilema del prisionero*: si ambos se fian uno del otro y cooperan, ambos saldrían ganando; por no fiarse cada uno de lo que pueda hacer el otro, no cooperan y finalmente, ambos pierden.

III.4. POSTPONEMENT

Pensemos en un fabricante de impresoras que, por ejemplo, monte sus equipos en una planta de Taiwán. Sabemos que cuando compramos en España un equipo, además de la impresora, nos entregan algunos componentes que son diferentes de los que recibiríamos si la compramos en Inglaterra (por ejemplo, el cable eléctrico para enchufarla a la red, y posiblemente la caja, manuales en castellano, etc.). Por tanto, podríamos pensar que el proceso que sigue ese producto es el siguiente (ver Figura 9, arriba): en Taiwán se ensambla la impresora, se le añaden esos componentes diferenciadores, se envía a Europa, allí se almacena, y cuando llega el pedido, se envía al cliente inglés o español.

Hay que darse cuenta de que todo lo que se ejecuta en Taiwán se hace en función de una previsión de la demanda que se ha realizado meses antes; sólo cuando se recibe el pedido concreto del cliente se conoce exactamente qué características debería tener el producto diferenciado. Es decir, podría ocurrir que tuviéramos en el almacén europeo impresoras diferenciadas para el cliente inglés, que no tienen demanda, las cuales no podemos usar para atender la demanda de clientes españoles para lo que ya no nos queda stock. ¿Cómo se podría evitar esta disfunción?

La solución sería retrasar el instante en que se introduce la diferenciación del producto, al momento en que se reciba el pedido concreto del cliente. De ese modo, todas las impresoras estarían disponibles en principio para todo el mundo, y según se reciben los pedidos, se les añaden los componentes diferencia-

dores (Figura 9, inferior) y se despachan. Pero, si la fábrica está en Taiwán, ¿cómo se pueden realizar esas tareas en el almacén europeo? La respuesta está en los 3PL: se firman contratos con un proveedor de servicios logísticos, y cuando se recibe el pedido, se le da orden de que haga la correspondiente diferenciación y él mismo lo transporta hasta el cliente.

El *postponement*, que podríamos traducir como “estrategia de aplazamiento”, consiste pues en retrasar ciertas actividades del proceso de producción o distribución hasta recibir una señal específica del mercado, generalmente una orden del cliente. El fundamento detrás del *postponement* es simple: cuanto más se pueda aplazar la diferenciación del producto (su personalización para un cliente o mercado específico), mayor será la capacidad de la empresa para responder con precisión a las necesidades reales del mercado. Esto se traduce en una disminución de los costos por exceso de inventario (se evita tener que almacenar grandes cantidades de productos terminados para cada variante), permite reaccionar más rápidamente ante cambios en la demanda o preferencias del cliente, se reducen los riesgos de obsolescencia, y en definitiva se obtiene una mayor eficiencia en la cadena de suministro.

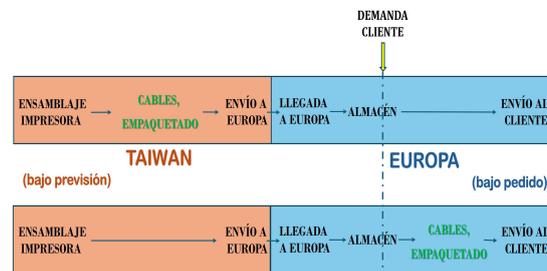


Figura 9. Secuencia de operaciones logísticas en la compra de una impresora. Proceso original (arriba), y alternativa propuesta de *postponement* (abajo)

El concepto de *postponement* se remonta a los años 50, y fue inicialmente introducido por el economista Wroe Alderson (Alderson, 1950), uno de los fundadores del pensamiento moderno en distribución y comportamiento del consumidor, en el contexto del marketing y la distribución de productos. Sin embargo, fue en los años 80 y 90 cuando este enfoque empezó a tomar fuerza dentro de la logística y la gestión de la cadena de suministro, especialmente en industrias con productos de alta variedad o ciclos de vida cortos. Se ha aplicado en industrias como la textil, retrasando el tintado de las prendas hasta conocer los colores de moda en la correspondiente temporada, y en la automovilística.

Cabe pensar en diferentes tipos de *postponement*. Podríamos hablar de “*postponement* de forma” en el que el producto se mantiene en estado genérico hasta que se recibe el pedido específico (el ejemplo de las impresoras antes comentado); o de “*postponement* de tiempo”, donde se retrasa el envío del producto hasta que se tiene una mejor visión de la demanda real.

III.5. LA IMPORTANCIA DEL EMBALAJE

Una de las “7 C” mencionadas anteriormente al hablar de los objetivos logísticos era la de entregar nuestros productos en las *condiciones* correctas. Pensemos en un refresco. Para que llegue al usuario final en un estado adecuado, hay varios niveles de embalaje que lo protegen. El primario, o envase, es el que está en contacto con el líquido (normalmente, una botella o una lata). Para facilitar luego su manejo tenemos el embalaje secundario que agrupa varios envases (habitualmente, una caja) y los protege. Por último, para facilitar el transporte se utiliza un embalaje terciario que facilita el movimiento y almacenamiento a gran escala (una paleta, que agrupa muchas cajas).

Hasta los años 50 éste era el principal rol del embalaje, proteger el producto. En esa época se comenzó a ver que, además, los envases podrían jugar otros papeles muy importantes desde el punto de vista del marketing. Una botella puede identificar una marca y darle prestigio; podría usarse asimismo para aportar información sobre el producto y sus características; o incluso dar una idea de los valores que fomenta la empresa (por ejemplo, dar señales sobre la concienciación medioambiental del fabricante mediante el uso de materiales reciclables).

Diseñar buenos envases es pues algo no sólo importante desde el punto de vista de lograr que el producto se entregue en condiciones adecuadas, sino también para aumentar las ventas. Decisiones estratégicas erróneas en este ámbito, pueden ser letales para la empresa. Es muy paradigmático lo ocurrido con el caso de los Donuts.

Este dulce llegó a España en el año 1962, de la mano de Panrico, en su fábrica de Barcelona. En los años 70, tras una hábil campaña publicitaria, se expandió por todo el país y se convirtió en líder de bollería industrial, con un envase de cartón muy reconocible (ver Figura 10).

Buscando mantener la frescura y ternura del producto durante una semana y así ampliar su consumo fuera del hogar, en el año 2009 decidieron hacer un cambio en el envase. Invierten 35 millones de euros en maquinaria, y lanzan un formato individual de plástico sellado.

Desde el punto de vista técnico, el nuevo envase tenía varias ventajas objetivas sobre la clásica caja de cartón. Estas mejoras apuntaban principalmente a la conservación del producto y a una logística más eficiente: el plástico sellado reducía la entrada de oxígeno, humedad y microorganismos, prolongando la frescura del producto hasta una semana sin necesidad de refrigeración ni conservantes adicionales; actuaba como una barrera al vapor de agua y grasa, evitando que el Donut se secara o se alterara su textura; al ser individuales, permitía su manipulación sin contacto directo y permitía un consumo “*on-the-go*” adaptado a las nuevas costumbres urbanas; además, la distribución se hacía más robusta, especialmente en climas más húmedos o calientes.

Sin embargo, las bondades técnicas no son lo más importante, sino lo que el consumidor aprecie. Aunque técnicamente era mejor, el problema fue emocional y de experiencia de marca:

cambió la textura esperada (el azúcar quedaba más pegajosa); se alteró el ritual de consumo basado en abrir la caja y compartir; el nuevo mensaje que decidieron transmitir (“frescos toda la semana”) contradecía el valor emocional de “recién hecho”, por lo que lo único que consiguieron fue elevar los costes sin aumentar ventas.



Figura 10. Envase tradicional de cartón (arriba) y hermético de plástico (abajo) de los “Donuts”

Tras el cambio fallido de envase de los Donuts y la caída de ventas (además del gran endeudamiento que arrastraba), en 2010 el fondo Oaktree compró Panrico, y en 2012, tras haber puesto en marcha cierres, numerosos despidos y un cambio de dirección, coincidiendo con el 50 aniversario, decidieron volver al envase original de cartón (Farrés, 2012).

Además de la imagen que proyecta, hay otro aspecto asociado al envase que no debe obviarse: es una fuente de gasto muy relevante. Cualquier empresa que envíe miles de productos a sus clientes, por bajo que sea el coste unitario del envase y del envío, la gran escala hace que los costes se multipliquen. Por tanto, cualquier ahorro, por pequeño que sea, finalmente resultará muy significativo.

Son numerosos los casos publicados de proyectos de reducción de coste en el envase que se están implementando. Muchos embotelladores de agua han reducido unos milímetros la altura del tapón de plástico de la botella, y esos pocos milímetros, multiplicado por millones de botellas, suponen decenas de miles de euros de ahorro. Las latas de refresco han

reducido hasta un 21% el aluminio utilizado a base de disminuir el espesor de las paredes; los envases de ketchup redujeron su peso en un 9% con el consecuente ahorro; Mercadona cambió la lata metálica de sus anchoas por una de plástico y retiró la caja de cartón que la recubría, ahorrando 3 millones de euros al año (Ruiz-Tapiador, 2011).

También hay importantes potenciales ahorros en el transporte. En este caso, el objetivo es evitar que el camión “transporte aire”, es decir, aprovechar al máximo su capacidad de carga. Algunos ejemplos de cómo se ha conseguido es el caso de Ikea y su taza Bang (White, 2004). Con el diseño original, en cada palé cabían 864 tazas; rediseñaron el borde de la taza, y lograron aumentar el número de tazas por palé a 1.280. La empresa decidió que podía ir aún más lejos y con otro rediseño incrementó el número de tazas por palé hasta 2.024, y así redujo los costos de envío en un 60 por ciento. Ikea tiene el slogan “*We hate air*” (Kartox, 2021), y fruto de esta estrategia está su política de *flat-packaging*. Envían todos los componentes de sus productos en cajas planas y compactas, lo que permite, además de ahorrar costes de transporte y almacenamiento, facilitar que el cliente pueda llevarse los productos a casa y montarlos él mismo. Esta es una de las señas de identidad de la compañía.

Otra fuente de “ahorro de aire” en el transporte es usar las formas cuadradas en lugar de las circulares. Empaquetar cuadrados permite encajar lado con lado sin dejar huecos. De ese modo, transportar botellas con base cuadrada permite un mejor aprovechamiento del espacio. Hay ciertos productos, como el aceite, en los que es frecuente el uso de este tipo de botellas. El uso de *bricks* frente a botellas circulares es otro claro ejemplo.

Todo esto se enmarca en lo que se conoce como *Design for Logistics* (Ravichandran *et al.*, 2021). Se trata de combinar decisiones de diseño de producto, empaque y embalaje secundario para maximizar el uso del espacio (diseñar productos o empaques que encajen mejor entre sí, en las cajas, en los pallets y en los contenedores); para reducir el peso y volumen (materiales más ligeros); o para simplificar el manejo logístico (diseños que faciliten el apilamiento, la manipulación, el *picking* o el almacenamiento automático).

III.6. WALMART: PARADIGMA DEL ÉXITO BASADO EN LA ESTRATEGIA LOGÍSTICA

Cuando se habla de logística hay una empresa de distribución que representa el paradigma del éxito: la cadena norteamericana Walmart, que, con un enfoque estratégico centrado en la logística y la innovación, creció hasta convertirse en la corporación más grande por ingresos y el mayor empleador privado a nivel mundial. Su caso es muy significativo para entender la importancia de desarrollar buenas estrategias logísticas.

Durante los años 60 y 70, en EE. UU. era la cadena Kmart quien dominaba el sector minorista con cientos de tiendas y una marca reconocida. Walmart era solo una cadena emergente

enfocada en zonas rurales del sur de Estados Unidos, bajo el liderazgo de un visionario: Sam Walton. Walton pensaba que competir en precio requería eficiencia extrema en costos operativos, y fue allí donde la logística cobró protagonismo.

A diferencia de Kmart, que dependía en gran medida de proveedores y distribuidores externos para surtir sus tiendas, Walmart decidió reinvertir sus beneficios en logística, es decir, en centros de distribución propios automatizados y en transporte. Como ejemplo, todos los camiones de Walmart son de su propiedad y conducidos por sus empleados (una rareza en esta industria, que suele subcontratar este servicio). Esta estrategia permitió a la empresa controlar su flujo de productos, reducir tiempos de entrega y disminuir los costos asociados al transporte y almacenamiento.

En 1980 Walmart ya contaba con varios centros logísticos automatizados que operaban con tecnología avanzada para la época. Un elemento central de esta transformación fue la adopción temprana de tecnologías de información como códigos de barras, escáneres en puntos de venta y, más adelante, sistemas de telecomunicación. Esto permitía a Walmart obtener datos en tiempo real sobre las ventas, y así ajustar rápidamente sus pedidos optimizando el inventario en cada tienda. De ese modo, conseguía tener no solo precios más bajos, sino disponer siempre de los productos necesarios en sus estanterías.

Mientras Walmart centralizaba operaciones y usaba su red logística para abaratar costos y surtir tiendas, Kmart mantenía un enfoque más descentralizado, enfocado en el marketing y promociones, y menos desarrollado tecnológicamente. Las tiendas Kmart sufrían de desabastecimientos o exceso de inventario, lo que aumentaba costos y disminuía la satisfacción del cliente. Por el contrario, Walmart tenía productos más baratos y siempre disponibles.

El resultado fue que, a mediados de los 80, Walmart ya superaba a Kmart en ventas por metro cuadrado, eficiencia operativa y crecimiento. Aunque Kmart todavía era más grande en términos de número de tiendas, su margen de beneficio y su participación de mercado comenzaron a erosionarse rápidamente.

Para finales de la década, Walmart era el nuevo líder del comercio minorista en EE. UU. La “batalla” entre ambas cadenas se selló en los 90, cuando Kmart entró en declive, y se declaró en bancarrota en 2002 (Brea-Solís, Grifell-Tatjé, 2019). Walmart, en cambio, consolidó su dominio global, con 11.000 tiendas en casi 30 países, con dos millones de empleados, demostrando que la logística de vanguardia cambió para siempre el concepto de eficiencia en el comercio minorista.

Con esta filosofía, Walmart siempre fue el líder de la innovación logística. Por ejemplo, uno de los principales promotores del CPFR fue el vicepresidente de logística de Walmart, Lynn Martineau, junto con la empresa tecnológica Warner Lambert y la firma Benchmarking Partners; aunque el *crossdocking* ya se venía utilizando desde hacía tiempo en la industria del automóvil, Walmart lo perfeccionó y popularizó su uso a gran escala en el comercio minorista; Walmart fue pionero

en el uso de códigos de barras y el RFID; incorporaron la inteligencia artificial, el aprendizaje automático y el GPS para optimizar rutas, prever la demanda y mejorar la eficiencia del transporte; fueron los pioneros en la implementación de VMI al firmar en los años 80 una colaboración con Procter & Gamble (P&G) para que esta multinacional gestionase el inventario de sus productos del hogar y limpieza (Ariel, Pantene, Gillette,...) en sus estanterías; y así, un largo listado de grandes proyectos vanguardistas.

IV. OPERACIONES LOGÍSTICAS

Hemos comentado cómo las empresas pueden definir su estrategia para competir, estableciendo relaciones con sus socios y subcontratistas, su grado de automatización, o a qué segmento de mercado quieren dirigirse.

Lo siguiente será ponerse manos a la obra y hacer que toda esa compleja maquinaria se ponga en funcionamiento para satisfacer al cliente. Ello supone ejecutar un gran número de tareas que en gran parte se enumeraron en la Figura 3: prever la demanda, seleccionar proveedores, optimizar los niveles de inventario, realizar el *picking*, planificar las rutas de reparto, el embalaje de los envíos, gestionar las reclamaciones, ...

Muchas de estas tareas requieren de una toma de decisiones (optimizar inventarios, seleccionar proveedores, etc.) y todas del uso de maquinaria y tecnología. Para lo primero, lo ideal sería disponer de algún tipo de apoyo mediante sistemas de información que nos diga cuál sería la mejor decisión a tomar (el proveedor con la mejor relación calidad/precio/servicio; el tamaño óptimo de los inventarios; etc.). En entornos reales, el volumen de información que se maneja es tal que llegar a esas decisiones óptimas de un modo manual es prácticamente imposible. La solución sería disponer de un algoritmo que, convenientemente programado y con acceso a toda la información en tiempo real, ofreciera (en un tiempo razonable) la decisión buscada. Esos algoritmos existen para algunas decisiones. Por ejemplo, hay muchos algoritmos que indican cuál es el nivel de inventario que conviene tener en el almacén.

Una rama de la matemática, denominada **Investigación Operativa**, se centra en encontrar modelos matemáticos para todos esos problemas de decisión, y ofrecer algoritmos que nos brinden la mejor alternativa. Lamentablemente, para muchos problemas (algunos de los cuáles son logísticos) no existen esos algoritmos tan anhelados que comentamos. Vamos a discutir en el siguiente apartado uno de los más importantes en el ámbito logístico.

IV.1. CÓMO ORGANIZAR LAS RUTAS DE VEHÍCULOS

Antes comentamos que el 58% de los costes logísticos están relacionados con el transporte. Por tanto, reducir los kilómetros que nuestros camiones recorren en sus repartos sería un objetivo muy interesante desde el punto de visto económico. Pensemos en cómo conseguirlo.

Supongamos que tenemos un almacén desde el que salen nuestros vehículos (en un número que aún no hemos fijado), cada uno con cierta capacidad de carga, a repartir nuestros productos a un conjunto de clientes, cada uno con una cierta demanda, y luego vuelven al almacén, y queremos hacer mínimo el número de kilómetros recorridos. Desde un punto de vista matemático, al problema así planteado se le conoce como *Vehicle Routing Problem (VRP)*, y lamentablemente, es de los que no es fácil de resolver de modo óptimo. Para ver por qué, empecemos por una variante más sencilla que desde el punto de vista teórico tiene una gran importancia.

IV.1.1. LA DIFICULTAD DE RESOLVER EL TSP

Supongamos que tenemos un solo un camión que tiene que salir a repartir a una serie de clientes (sin repetir ninguno) y volver a su base, y de nuevo queremos minimizar los kilómetros recorridos. A este problema se le conoce como el “problema del viajante” (*Travelling Salesman Problem, TSP*). La Figura 11 presenta un ejemplo con un par de rutas diferentes para recorrer las 15 capitales de Comunidades Autónomas peninsulares. Si usamos la de arriba necesitaríamos 4523 km; la de abajo supone 3794 km, un 16% menos que la primera. En este caso, muy simple, se puede comprobar que la segunda es la óptima.



Figura 11. Dos ejemplos de rutas para el TSP recorriendo las 15 capitales de las Comunidades Autónomas peninsulares españolas

La Figura 12 presenta otro ejemplo con una instancia “un poco mayor”, 13.509 ciudades. Ahora es obvio que no es tan fácil encontrar la ruta óptima. Lo que nos preguntamos es, en general, ¿hay algún algoritmo que nos pueda decir en un tiempo razonable cuál es la mejor ruta posible, y nos permita así ahorrar dinero?



Figura 12. Ruta óptima para recorrer los 13.509 pueblos de EE. UU. con más de 500 habitantes (distancia total, 19.982.859 km). Fuente: <https://www.math.uwaterloo.ca/tsp/usa13509/usa13509.html>

La respuesta es decepcionante: no, ni lo habrá. Para entender por qué esto es así, hay que saber qué son los problemas NP (*nondeterministic polynomial time problems*). Los matemáticos llaman así a los problemas de decisión para los que se puede comprobar “rápidamente” si una potencial solución es o no realmente solución. Por ejemplo, el problema de hallar una raíz cuadrada está en NP (es muy rápido comprobar para cualquier número si al elevarlo al cuadrado da otro determinado número); el problema de *hackear* una cuenta de bitcoins estaría en NP, pues, aunque sea muy difícil descubrir cuál es la clave para entrar en una cuenta, es muy rápido comprobar si una clave es válida o no (basta con probar si nos deja entrar).

Igualmente, también se puede comprobar “rápidamente” si una solución para un TSP recorre todos los clientes una sola vez y tiene menos de K kilómetros, y por tanto el TSP es un problema en la clase NP. Asimismo, todos los problemas para los que hay algoritmos “rápidos” (esos algoritmos que nos gustan para ayudarnos a tomar decisiones) están obviamente también en NP (si esos problemas los podemos resolver rápido con un algoritmo, comprobar rápido una potencial solución también será posible).

Pues bien, en 1971, el profesor Stephen Cook demostró algo sorprendente: que hay un problema teórico de decisión del ámbito de la lógica proposicional conocido como el de la “satisfacibilidad booleana”, SAT, que es de NP y es el “más difícil” de toda la inmensidad de problemas que están en NP. ¿Qué significa que es el más difícil? Pues que, si supiéramos resolver SAT, cualquier otro problema de NP se podría resolver fácilmente, ya que definió un procedimiento para convertir ese problema de un modo “rápido” en un problema de SAT; una vez convertido, resolviendo luego ese SAT, tendríamos la solución al problema original. Es decir, de esto se deduce que, si alguien encontrara un algoritmo “rápido” para resolver SAT, se podrían

resolver eficientemente todos los problemas de NP (desde el TSP, a *hackear* cuentas bancarias, o cualquier otro).

Como es de suponer, no se conoce (ni se cree que nunca nadie sea capaz de diseñarlo, pues las consecuencias serían inesperadas) ningún algoritmo “rápido” para resolver SAT. ¿Y todo esto cómo afecta a nuestro TSP? Pues porque el año siguiente, en 1972, Richard Karp demostró que SAT a su vez se puede convertir de modo “rápido” en un TSP, y, por tanto, resolviendo luego el TSP correspondiente, se resolvería el SAT. Es decir, TSP es también el “más difícil” de todos los problemas en NP. Posteriormente, se fue demostrando que otros muchos problemas también son equivalentes en dificultad a SAT y TSP, bastantes de ellos relacionados con la gestión logística. A todos esos que están en NP y son los “más difíciles” de esa clase de problemas, se les denomina **NP-completos**.

En definitiva, TSP es NP-completo, y, por tanto, no se espera que nadie sea capaz de diseñar nunca un algoritmo que sea “rápido” para encontrar la solución óptima, en general, para cualquier instancia. Esto son malas noticias para la logística, porque realmente se necesita optimizar los recorridos de los camiones y así ahorrar mucho dinero. Pero ¿qué pueden hacer entonces las empresas para planificar sus rutas? Pues renunciar a buscar hacer lo óptimo y conformarse con hacer las cosas lo mejor posible.

Las empresas de software de gestión comenzaron a definir algoritmos muy rápidos que no garantizan que la solución sea inmejorable, pero que al menos confiamos que sea aceptablemente buena. Son lo que se denominan **heurísticas**. Por ejemplo, la más sencilla para el TSP es la que se denomina “del vecino más próximo” (esa es justamente la aplicada para obtener la ruta de la Figura 11a): supongamos que partimos de Mérida; vamos a continuación al cliente aún no visitado más cercano, que es Sevilla; desde ahí, vamos al más cercano no visitado, que es Toledo, y así sucesivamente. Es un algoritmo muy sencillo y rápido, y tiene cierta lógica pensar que la solución no va a ser muy mala (realmente, tampoco es muy buena: en nuestro ejemplo era un 19% peor a la óptima).

Hay otras muchas heurísticas definidas para el TSP (la de las aristas clasificadas, Rosenkrantz, Christophides, *twice-around-the-tree*, etc.). Pero, sobre todo, se han definido muchas “**metaheurísticas**”, es decir, heurísticas más sofisticadas, definidas dentro de estructuras de búsqueda de soluciones, que ofrecen una potencia mucho mayor (Labadie et al., 2016). La industria del diseño de software para este tipo de aplicaciones es millonaria, pues las empresas ahorran mucho dinero con las soluciones que ofrecen, y eso se paga.

Como vemos, las heurísticas pueden darnos soluciones para el TSP que no son las óptimas, pero al menos son rápidas, y si están bien diseñadas, no tendrían por qué ser malas.

IV.1.2. HEURÍSTICAS PARA EL VRP

Volvamos a nuestro problema, y recordemos que el VRP tenía dos niveles de decisión: por una parte, elegir cuántos camiones (rutas) usaremos para el reparto, y luego, una vez

distribuidos los clientes entre las rutas, establecer para cada una la menor distancia (es decir, resolver un TSP). Por tanto, si el TSP es NP-completo, razón de más para que también lo sea el VRP, y por tanto los algoritmos que están a disposición de las empresas sólo podrán ser de tipo heurístico.

El más famoso, y uno de los primeros que ha servido de inspiración para otros que surgieron después, es el llamado de Clarke & Wright. Su idea es asignar inicialmente en exclusiva un camión (ruta) a cada cliente, y posteriormente, teniendo en cuenta los ahorros que generarían la fusión de la carga de dos camiones cualesquiera, ir uniendo las rutas en función de esos ahorros, hasta que ya no sea posible fusionar más rutas a la vista de las capacidades de carga disponibles para cada camión.

Vamos a ver un ejemplo muy básico de cómo funciona este algoritmo. Se tienen 4 clientes, cada uno con una demanda de D_i cajas (Figura 13a). Supongamos que los camiones (cada uno con capacidad de carga de 50 cajas) deben circular por el mallado de la Figura 13a, y que cada lateral del mallado mide 1 km. Por tanto, las distancias d_{ij} entre cada par de clientes son las indicadas en la Figura 13b.

Inicialmente, se parte de una solución en la que a cada cliente se le asigna un camión en exclusiva, que sale del almacén y vuelve a él. Los kilómetros totales recorridos serán

$$\sum_{i=1..4} 2 \cdot d_{ALM,i} = 2 \times 6 + 2 \times 4 + 2 \times 5 + 2 \times 8 = 46.$$

La Figura 13.c indica los ahorros a_{ij} que se obtendrían si se uniera la ruta que atiende al cliente i con la que atiende al cliente j . Por ejemplo, si se une la que vuelve de 1 con la que va a 2, se evitaría tener que volver de 1 al almacén (ahorraríamos $d_{1,ALM}=6$ km), se evitaría tener que ir de nuevo desde el 1 al 2 (hay que añadir $d_{1,2}=6$ km). Por tanto, el ahorro total si se juntan ambas rutas será $a_{1,2}=6+4-6=4$ km. El resto de los valores a_{ij} se calcularían de igual modo.

Ahora vamos a ir uniendo rutas siguiendo el orden de mayor a menor de los ahorros a_{ij} , comprobando que el camión tiene capacidad para hacerlo. El mayor ahorro es el $a_{1,4}=6$. La demanda de ambos clientes suma $15+25=40 < 50$, y como el camión tiene capacidad para atenderlos, unimos las dos rutas. El siguiente mayor es $a_{3,4}=4$. Pero no podemos unir la 3 y 4 porque haría falta un camión de capacidad $30+25=55$ y el nuestro sólo tiene 50. Pasamos al siguiente mayor ahorro, que es el $a_{1,2}=4$. Como el 1 ya está en la ruta del 4 y ese camión ya tiene una carga de 40 cajas, si añadiéramos el 2 necesitaría una capacidad de $40+12=52 > 50$. No podemos unir la ruta del 1 con la del 2. El siguiente mayor ahorro es el $a_{2,3}=2$. La demanda de ambos suma $30+12=42 < 50$, luego las unimos. Ya no es posible unir más rutas.

La solución final, con sólo dos camiones (ver Figura 13d), tiene una distancia de $6+8+8=22$ km en la ruta que reparte la demanda de los clientes 1 y 4; y $4+7+5=16$ km para la de los clientes 2 y 3. El total de kilómetros será $22+16=38$ km, 8 menos que la inicial. Fijadas las rutas y sus clientes, ya luego podríamos aplicar a cada una un TSP para minimizar los kilómetros a recorrer, si eso mejorara la distancia total.

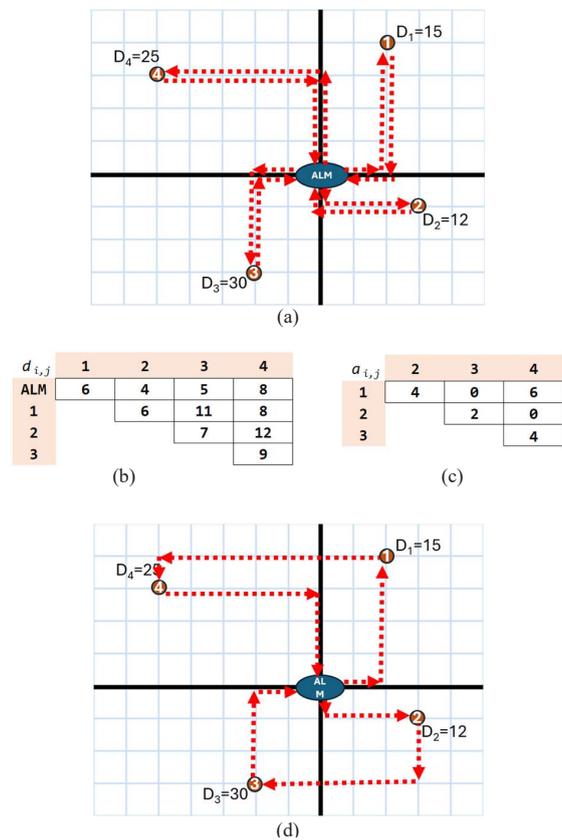


Figura 13. Ejemplo sencillo de aplicación del algoritmo de Clarke & Wright

De entre todas las heurísticas disponibles para VRP, un modo de clasificarlas podría ser considerando en qué orden se analizan los dos niveles de decisión: están por un lado las de tipo *first-cluster route-second* que primero deciden mediante alguna heurística cómo dividir los clientes entre las rutas, y luego aplican una heurística TSP a cada ruta; y por otro las *route-first, cluster-second* que primero deciden cuál sería la mejor “gran” ruta para todos los clientes, y luego la trocean atendiendo a la capacidad que tienen los camiones.

La Figura 14 presenta un ejemplo de cómo funcionaría una heurística *route-first, cluster-second* aplicada al caso de las 15 capitales españolas antes visto, suponiendo que el almacén estuviera localizado en Madrid. Se parte de la “gran” ruta de la Figura 11b, y considerando las demandas de cada ciudad, se va llenando un camión hasta completar su capacidad (en el ejemplo suponemos que sirviendo Valladolid, Santiago y Oviedo se llena el camión); en ese momento hay que volver al almacén (desde Oviedo), y que un nuevo camión parta del almacén hacia la siguiente ciudad aún no visitada (Santander), siguiendo con la siguiente ruta (de color verde), y así sucesivamente hasta que todas las ciudades estén atendidas. Nótese que en la solución aparecen nuevas distancias a recorrer (por ejemplo, Oviedo-

En cuanto a la distribución, la **última milla** (la fase inmediatamente previa a la entrega al cliente) es el gran foco de innovación (Kotlars and Skribans, 2024). Es la más costosa y compleja del proceso logístico por los numerosos desafíos que representa (tráfico urbano, entregas fallidas por ausencia del receptor, horarios restringidos, zonas de difícil acceso) y además tiene un impacto directo en la experiencia del cliente. El auge del comercio electrónico ha impulsado el desarrollo de soluciones como los *lockers* inteligentes, y los vehículos eléctricos urbanos.

Centradas en la entrega final del producto, principalmente pensando en el comercio electrónico y las medianas y pequeñas empresas, se desarrollaron las **plataformas de distribución digital** (*Delivery Management Platforms*). Asignan pedidos a los repartidores, planifican las rutas, mejoran la experiencia del cliente y permiten una entrega más flexible mediante la comunicación cliente/repartidor. Además, la analítica de datos juega un papel central para entender patrones de consumo y adaptar las estrategias de distribución en tiempo real.

Otra innovación que va a tener un impacto muy importante en logística es la implantación del **blockchain** (Aslam *et al.*, 2025). Esta tecnología permite crear un registro seguro, transparente e inmutable de transacciones, compartido entre múltiples participantes sin necesidad de un intermediario central. Al registrar cada paso de un producto en la cadena de suministro permite una trazabilidad total, evitando fraudes y problemas de calidad. Esto aumenta la transparencia y la confianza de todos los actores, permitiendo el empleo de los **smart contracts** que facilitan la automatización de pagos y la liberación de mercancías en cuanto se cumplen ciertas condiciones (por ejemplo, la entrega confirmada). El *blockchain* en logística aún está en fase de adopción y experimentación. Grandes empresas y consorcios (como IBM con Maersk o Walmart) están haciendo pilotos y testando casos de uso reales para la trazabilidad y gestión de documentos. El problema es la falta de estándares universales y la complejidad técnica para lograr la integración con los sistemas existentes.

VI. EL FUTURO Y SUS RETOS

Hemos hablado de la dificultad de la gestión de la última milla, de la digitalización y la automatización, como grandes proyectos en los que está inmersa la industria logística. ¿Cuáles son los retos que tiene que afrontar en el futuro?

En primer lugar, hay que mencionar el de la sostenibilidad. A medida que aumenta la conciencia medioambiental y las regulaciones se vuelven más estrictas, las empresas se ven obligadas a adaptarse para reducir la huella de carbono. Habrá que incorporar muchos más vehículos eléctricos, envases reutilizables, energías renovables y prácticas sostenibles en almacenes y transporte, porque al fin y al cabo es justamente el transporte uno de los mayores generadores de impacto ambiental. Se suele denominar **logística verde** (Tetteh *et al.*, 2024) a la

aplicación de estas prácticas y tecnologías orientadas a reducir la huella ecológica de los procesos logísticos, promoviendo la eficiencia energética, el uso responsable de recursos y la reducción de emisiones contaminantes.

Otro problema importante se plantea con la saturación de las infraestructuras logísticas. El crecimiento del comercio electrónico, el aumento de la demanda urbana y la globalización han puesto una enorme presión sobre las redes de transporte, almacenes y centros de distribución. Esta sobrecarga genera cuellos de botella, retrasos y costos operativos crecientes. Además, las infraestructuras actuales muchas veces no están adaptadas al volumen y velocidad que exigen los nuevos modelos de consumo. La falta de espacio en puertos, aeropuertos o zonas logísticas dificulta la eficiencia del flujo de mercancías. A esto se suman restricciones medioambientales y urbanas que limitan la expansión física. Resolver este desafío exige inversiones en tecnología, planificación estratégica y una mayor colaboración entre los sectores público y privado.

Se comentó repetidamente la importancia de fomentar la colaboración estratégica entre empresas para compartir recursos y así reducir costos. Este es otro de los retos que se tendrán que abordar para garantizar unas posibilidades mínimas de competir. Las empresas se mueven hacia lo que se denomina la **Extended Enterprise**, una estructura colaborativa y dinámica que une a múltiples actores económicos para crear valor de forma conjunta, aprovechando las ventajas de la especialización y la integración digital. Estas redes de empresas gestionan la información, los procesos y los riesgos a lo largo de toda la cadena de suministro, favoreciendo una mayor flexibilidad, eficiencia y adaptación al mercado.

Otro problema importante es el de la falta de personal cualificado y obreros. A pesar de existir una fuerte demanda de mano de obra (carretileros, mozos de almacén), sorprendentemente aún no está muy desarrollada la formación reglada en el sector. Las condiciones de trabajo y los salarios que se ofrecen (fruto de los márgenes tan ajustados con los que trabaja esta industria) no los hacen atractivos frente a otras alternativas más seguras y cómodas (Herrera Sánchez, 2025). En el sector del transporte es también muy preocupante la falta de camioneros. A lo largo de toda Europa faltan cientos de miles de conductores (Villanueva, 2025) fruto de un mercado laboral precario, con una media de edad muy alta y falta de formación.

Los clientes exigen entregas personalizadas, rápidas y con seguimiento en tiempo real, lo que obliga a las empresas a innovar en servicios y tecnología. Pero la digitalización plantea numerosos problemas. El desarrollo apunta ahora hacia almacenes inteligentes completamente interconectados con tecnologías **IoT** (Internet de las Cosas; Huang, 2025) y sistemas de inteligencia artificial que anticipen demandas y organicen el flujo de productos de forma autónoma. El aumento de la digitalización implica mayores riesgos de fraude y ciberataques, por lo que la protección de datos y sistemas se vuelve prioritaria. Por otra parte, ¿cómo pueden financiar la mayoría de las

empresas todas esas innovaciones que van a ser claves para poder competir? El reto financiero será importante. Además, desde el punto de vista técnico no son sencillas estas implementaciones. En 2013, Jeff Bezos aseguró que en cinco años un gran porcentaje de los paquetes de Amazon estarían siendo repartidos mediante drones. Más de diez años después el proyecto está aún en fase de desarrollo (McLoughlin, 2021). Sin embargo, sí que avanza a buen ritmo la automatización de los almacenes. En 2025, la misma Amazon puso en marcha en una de sus plantas en Japón su robot número un millón, estando ya cerca de contar a nivel global con tantos robots como humanos en sus almacenes (Herrera, 2025).

Por último, experiencias recientes han hecho visible la necesidad de fomentar la resiliencia. Es frecuente ver en las noticias como la erupción de un volcán en Islandia o una huelga de controladores en Francia paraliza en todo el continente el transporte aéreo. Los seis minutos que duró el terrible tsunami de Japón en 2011, además de arrasar la central nuclear Fukushima Daiichi, provocó la falta de piezas a 9000 km de distancia en las plantas europeas de Toyota (Toyota, 2011). Las plantas japonesas, donde la empresa fabricaba el 45% de sus vehículos, estuvieron totalmente cerradas durante casi dos meses, y las americanas estuvieron a un 30% de su producción durante 6 meses por la carencia de 150 componentes para el ensamblaje de los coches. Toyota perdió 1,36 billones de dólares en el segundo trimestre de 2011 (MacKenzie *et al.*, 2012). Obviamente, esto provocó la reacción de la empresa que puso en marcha un plan a cinco años para poder recuperarse de una futura nueva catástrofe en el plazo de unas pocas semanas. Esto llevó a cambiar políticas muy asentadas en Toyota como la minimización de inventarios, pasando a contar con varios proveedores para cada componente, y la exigencia de mantener unos niveles de stock adecuados para cubrir varios días de actividad.

Incluso más de un año después de ese terremoto, la escasez mundial de un fármaco clave para las cirugías que se fabricaba casi exclusivamente en Japón, la protamina, forzó al Gobierno español a establecer un control del escaso stock disponible en el país (Méndez, 2012).

No podríamos dejar de mencionar aquí, más recientemente, la trágica falta de material sanitario al inicio de la pandemia de 2020 que todos recordamos.

Con el aumento en el volumen de las operaciones logísticas y la globalización, se ha hecho más patente la fragilidad de nuestras redes ante cambios bruscos del entorno, y los trastornos sociales que esto provoca. Diseñar redes resilientes que sepan reaccionar con rapidez ante cambios de la demanda o la interrupción de ciertos canales se ha demostrado uno de los objetivos más importantes de las cadenas de suministro actuales.

VII. CONCLUSIONES

La logística se ha consolidado como una función estratégica en todos los sectores económicos. A lo largo de la historia, ha

pasado de ser una necesidad militar centrada en el abastecimiento de tropas, a convertirse en un pilar fundamental de la economía globalizada. Desde las antiguas civilizaciones hasta la era digital, ha evolucionado al ritmo de los avances tecnológicos, respondiendo a contextos cada vez más complejos y exigentes. Las tareas logísticas, que incluyen la gestión de inventarios, almacenamiento, transporte, distribución, procesamiento de pedidos y atención al cliente, son clave para garantizar la competitividad de las empresas. Una logística bien diseñada y ejecutada no sólo reduce costes, sino que también mejora la satisfacción del cliente y permite una mayor capacidad de adaptación ante cambios del entorno.

El futuro de la logística apunta a una transformación profunda, impulsada por la automatización, la inteligencia artificial, el Internet de las Cosas (IoT), los vehículos autónomos y los sistemas de análisis predictivo. Estas innovaciones permiten optimizar rutas, reducir tiempos de entrega, mejorar la trazabilidad y tomar decisiones más eficientes en tiempo real.

Además, la sostenibilidad se perfila como uno de los principales ejes de la logística del futuro. La presión por reducir la huella de carbono, minimizar residuos y fomentar modelos circulares impulsa a las organizaciones a repensar sus cadenas de suministro con criterios medioambientales y sociales.

Sin embargo, este avance tecnológico y ecológico no está exento de desafíos. La falta de infraestructuras modernas, la escasez de mano de obra cualificada, la volatilidad de los mercados, las interrupciones globales como pandemias o conflictos, y la ciberseguridad son retos significativos que deben abordarse con visión estratégica. La logística también debe enfrentarse a la creciente demanda de inmediatez por parte de los consumidores, que exigen entregas más rápidas, personalizadas y transparentes. Adaptarse a estas expectativas sin perder eficiencia ni elevar costes requiere innovación continua y una gran capacidad de adaptación. En este contexto, la colaboración entre empresas, gobiernos y centros de investigación será esencial para construir cadenas de suministro más resilientes, sostenibles y centradas en el cliente.

En definitiva, la logística no es simplemente un conjunto de actividades operativas, sino una disciplina estratégica que conecta el mundo físico con el digital, y las necesidades de las personas con las capacidades de producción. Así, podemos afirmar que la logística seguirá siendo un motor clave para el desarrollo económico, social y tecnológico del siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los profesores Javier Sebastián y Ángeles Gil por su confianza en que mis “habilidades logísticas” harían posible que este trabajo llegara a estar entregado a tiempo. A las profesoras Pilar González y Laura Calzada por la revisión, siempre acertada, que han hecho del manuscrito.

REFERENCIAS

- Alderson, W. (1950). Marketing Efficiency and the Principle of Postponement. *Cost and Profit Outlook*, 3 (4): 15-8.
- Aslam, J., Lai, K.H., Hanbali, A. and Khan, N.T. (2025). Blockchain solution for supply chains & logistics challenges: An empirical investigation. *Transportation Research E*: 104134.
- Brea-Solis, H. and Grifell-Tatjé, E. (2019). A business model analysis of Kmart's downfall, *International Journal of Retail & Distribution Management*, 47 (2):L 111-128.
- CE (2021) *Industry 5.0 - Towards a sustainable, human-centric and resilient European industry*. Accesible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/industrial-research-and-innovation/industry-50_en
- CSCMP (s.f.). *CSCMP Supply Chain Management Definitions and Glossary*. Accesible en: https://cscmp.org/CSCMP/cscmp/educate/scm_definitions_and_glossary_of_terms.aspx
- Díaz, A., Álvarez Gil, M.A. y González Torre, P.L. (2004). *Logística inversa y medio ambiente: Aspectos estratégicos y operativos*. McGraw-Hill, Madrid.
- Farrés, C. (2012). El Donut empaquetado que mató a Panrico. *Economía Digital*, 13/1/2012. Accesible en: https://www.economiadigital.es/empresas/el-donut-empaquetado-que-mato-a-panrico_125760_102.html
- Goodchild, A. (2022). How many Amazon packages get delivered each year? *The Conversation*. Accesible en: <https://theconversation.com/how-many-amazon-packages-get-delivered-each-year-187587>
- Herrera, S. (2025). Amazon is on the cusp of using more robots than humans in its warehouses. *The Wall Street Journal*, 30/6/2025. Accesible en: <https://www.wsj.com/tech/amazon-warehouse-robots-automation-942b814f>
- Herrera Sánchez, A. (2025). Por qué tan poca gente quiere trabajar en el sector que más empleo ofrece. *El Confidencial*, 3/3/2025. Accesible en: https://www.elconfidencial.com/espana/2025-03-03/repartidores-logistica-empleo-paqueria_4075824/
- Huang, L. (2025). Application and challenges of IoT technology in the logistics economy: Efficiency enhancement in smart warehousing and automated delivery systems. *Journal of Combinatorial Mathematics and Combinatorial Computing*, 127b: 1709-1723.
- ICEX (2022). Spain for Transport and Logistics. Accesible en: <https://www.investinspain.org/content/dam/icex-invest/documentos/publicaciones/sectores/transporte-y-logistica/ICEX-Invest in Spain. Transport-Logistic.pdf>
- Júnior, D.P., Duarte, E.E. (2005). The Concept of Logistics derived from Clausewitz: All That is Required so That the Fighting Force Can be Taken as a Given. *The Journal of Strategic Studies*, 28 (4): 645-677.
- Kartox (2021). We Hate Air: qué podemos aprender del embalaje de IKEA. 30/7/2021. Accesible en: <https://kartox.com/we-hate-air-podemos-aprender-del-embalaje-ikea>
- Khalaf, R. (2024). US retail's multibillion-dollar returns problem. *Financial Times*, 24/12/2024. Accesible en: <https://www.ft.com/content/0fc7e452-3664-435b-b5d4-68529bce1df3>
- Kotlars, A. and Skribans, V. (2024). Literature review: Efficiency, environment and robotization in first and last mile logistics. *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives*, 27, 101215.
- Labadie, N., Prins, C. and Prodhon, C. (2016). *Metaheuristics for Vehicle Routing Problems*. John Wiley & Sons, Inc. ISBN:9781848218116.
- MacKenzie, C.A., Santos, J.R., and Barker, K. (2012) Measuring changes in international production from a disruption: Case study of the Japanese earthquake and tsunami. *International Journal of Production Economics*, 138 (2): 293-302
- McLoughlin, M. (2021). Estrellados sin despegar: los drones de reparto de Amazon son una utopía 8 años después. *El Confidencial*. 6/8/2021. Accesible en: https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2021-08-06/drones-amazon-reparto-problemas_3216472/
- Méndez, R. (2012). Un fármaco clave en cirugía escasea en la UE por el tsunami de Japón. *El País*. 12/10/2012. Accesible en: https://elpais.com/sociedad/2012/10/11/actualidad/1349985233_710098.html
- NRF (2024). NRF and Happy Returns Report: 2024 Retail Returns to Total \$890 Billion. Accesible en: <https://nrf.com/media-center/press-releases/nrf-and-happy-returns-report-2024-retail-returns-total-890-billion>
- Pagonis, W.G. and Cruikshank, J.L. (1992). *Moving Mountains: Lessons in Leadership and Logistics from the Gulf War*. Harvard Business Review Press. ISBN: 9780875843605
- Ravichandran, M., Vimal, K.E.K., Jayakrishna, K. and Kulatunga, A.K. (2021). A QFD Approach for Selection of Design for Logistics Strategies. In: Chakrabarti, A., Poovaiah, R., Bokil, P., Kant, V. (eds) *Design for Tomorrow—Volume 2. Smart Innovation, Systems and Technologies*, vol 222. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0119-4_12
- Rommel, E. (2006). *Memorias del Mariscal Rommel*. Editorial Noguer y Caralt. Barcelona. ISBN: 9788421757420
- Ruiz-Tapiador, T. (2011). Grandes con precios chicos. *El País*, 13/1/2012.
- Salido Domínguez, J. (2015). La investigación sobre los horrea de época romana: Balance historiográfico y perspectivas de futuro. *Cuadernos de Prehistoria y Arqueología de la Universidad Autónoma de Madrid*, 34. <https://doi.org/10.15366/cupauam2008.34.005>
- San Román, V. (2011). La logística en la batalla de todos los tiempos. *Revista Visión Conjunta*. Noviembre 2011. Accesible en: <http://cefadigital.edu.ar/handle/1847939/65>
- Tetteh, F.K., Kwateng, K.O. and Mensah, J. (2024). Green logistics practices: A bibliometric and systematic methodological review and future research opportunities. *Journal of Cleaner Production*, 476, 143735.
- The Geography of Transport Systems (2018). *Global Logistics Costs by Function and Mode*. Accesible en: <https://transportgeography.org/contents/chapter7/logistics-freight-distribution/global-logistics-costs-function/>
- Toyota (2011). Toyota planifica un ajuste temporal de la producción en las plantas europeas. 11/4/2011. Accesible en: <https://prensa.toyota.es/toyota-planifica-un-ajuste-temporal-de-la-produccion-en-las-plantas-europeas/>
- UNCTAD (2025). Merchandise: Total trade and share, annual Accesible en: <https://unctadstat.unctad.org/datacentre/dataviewer/US.TradeMerchTotal>
- Villanueva, J. (2025). Crisis en el transporte por carretera en España: hacen falta unos 30.000 conductores profesionales. *Telecinco*, 21/5/2025. Accesible en: https://www.telecinco.es/noticias/economia/20250521/crisis-transporte-carretera-espana-faltan-camioneros-profesionales_18_0156_39139.html
- White, C. (2004). *Strategic Management*. Red Globe Press. ISBN: 978-1403904003

El análisis químico: evolución y tendencias

Maria Montes Bayón

Departamento de Química Física y Analítica. Universidad de Oviedo

Resumen- El análisis químico, herramienta fundamental de la Química Analítica, ha experimentado desde sus orígenes una evolución constante marcada por las demandas de la sociedad que requiere mejores métodos (más precisos y exactos), más rápidos, más sensibles y adaptados a los cambiantes entornos sociales (p.ej., la creciente evolución de la nanotecnología que demanda la posibilidad de analizar nanoestructuras en variados entornos). En este trabajo se ha intentado recorrer, someramente, la variedad de técnicas analíticas existentes en la actualidad dando idea del abanico de posibilidades que se abren en los diversos campos de aplicación de la disciplina. Además, se ha realizado un esfuerzo para poner más detalle en las técnicas más empleadas o que se encuentran en la mayoría de los laboratorios, pero también en las tendencias de la disciplina, que como se ha comentado, es altamente dinámica y cambiante.

I. INTRODUCCIÓN: EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA QUÍMICA ANALÍTICA Y EL ANÁLISIS QUÍMICO

El análisis químico y, por ende, la disciplina científica que lo aborda, la Química Analítica, han sido objeto de debate durante mucho tiempo. Si hubiera que resumir, se diría que la Química Analítica es fundamentalmente una disciplina científica dinámica, que ha sabido adaptarse a la transformación de los problemas prácticos planteados por la sociedad que necesitan de la información química que proporciona la Química Analítica para su resolución. Sin embargo, a pesar de tener una entidad propia indiscutible, la Química Analítica no resulta fácil de definir. Hasta ahora, las definiciones que se han dado son múltiples y muchas directamente ligadas a la medida química. Cabe destacar la definición que se propuso durante la celebración del “Euroanalysis VIII (1993)” por el Grupo de Trabajo de la Federación de Sociedades Químicas Europeas: *«la Química Analítica es una disciplina científica que desarrolla y aplica métodos, instrumentos y estrategias para obtener información sobre la composición y naturaleza de la materia en el espacio y el tiempo.»*

Esta definición nos lleva a la pregunta: ¿Para qué necesitamos esta información química de la materia? La respuesta nos la proporciona Miguel Varcarel: para posibilitar la toma de decisiones que ayuden a resolver problemas en los campos científico, tecnológico, económico y social (1). Estos problemas pueden ser de lo más variados: desde la contaminación de un río o el dopaje en el deporte, hasta la adulteración de un alimento. Por lo tanto, la Química Analítica tiene una enorme relevancia social, ya que es imprescindible en la industria (p.ej., control de calidad de materias primas), el comercio (p.ej., control de mercancías), el medioambiente (p.ej., establecer el nivel de contaminación de un río), la salud (p.ej., análisis clínicos), la agricultura (p.ej., establecer pautas de

fertilización), etc. La información analítica juega también un papel muy importante en muchas áreas de investigación en Química, Bioquímica, Biología, Geología y otras muchas ciencias.

Antes de continuar, es necesario establecer claramente la diferencia entre Química Analítica, disciplina científica cuyo objetivo acabamos de definir, y análisis químico que es la aplicación de las metodologías desarrolladas por la Química Analítica para la resolución de problemas concretos. Dependiendo del tipo de información química que proporcione, el Análisis Químico se clasifica en tres tipos principales: cualitativo, cuantitativo y estructural. El análisis cualitativo identifica los componentes químicos de un material, el cuantitativo determina las cantidades de esos componentes, y el estructural su distribución espacial y temporal.

La Química Analítica posee los mismos orígenes que la Química, e incluso se podría afirmar que la Química Analítica entendida como la ciencia dedicada a determinar la naturaleza y composición de la materia es precursora de la Química Moderna. En tiempos pre-helénicos se realizaban operaciones típicamente analíticas como la fusión, destilación, etc. que fueron recogidas por los árabes y propiciaron un fuerte avance en las prácticas químicas durante la edad media, época en la que se desarrolla la Alquimia. Sus objetivos fundamentales se centraron en la búsqueda del elixir de la vida eterna o la transformación de metales ordinarios en metales preciosos.

Hacia el siglo XIV se crea la escuela de los químicos médicos que enfatizaron la importancia de la química en la medicina y encaminaron sus objetivos hacia el estudio de la salud (Iatroquímica). El proceso de desaparición de la Alquimia y el nacimiento de la Química como ciencia se inicia con el racionalismo renacentista y surge con el auge del movimiento universitario en Europa en los siglos XVI y XVII. En este periodo Boyle, que descubrió la ley de los gases que lleva su nombre, puede considerarse el padre del análisis cuantitativo de las sustancias gaseosas y fue el primero que utilizó la palabra análisis con el mismo sentido que se utiliza actualmente. Otro de los logros más importantes de la química en este punto es que por primera vez se dividen las sustancias en ácidos, álcalis y sales y se establece, gracias a los trabajos de Boyle, que la materia está constituida por cuerpos primarios que son los elementos químicos.



Durante el siglo XVIII se crean las primeras sociedades científicas y los esquemas de separación e identificación pasaron a tener una importancia enorme en un siglo donde destacan con nombre propio dos científicos: Bergman y Lavoisier. El interés por la química a partir de la revolución provocada por Lavoisier fue creciente y se reflejó de una manera especial en la industria que puso en práctica los conocimientos adquiridos en la producción de nuevas materias. En 1789 publicó su famosa obra "*Tratado elemental de Química*" que muchos autores consideran como el nacimiento de la Química Moderna. A partir de este momento y a lo largo del siglo XIX los progresos en Química continuaron. Se descubrieron nuevos elementos y se pusieron de manifiesto las semejanzas y diferencias existentes entre ellos lo que permitió a Mendeleiev ordenarlos en la tabla periódica.

Se enunciaron leyes relativas a la composición química y a la forma en la que se combinan los elementos químicos apoyado por los trabajos de Dalton, Gay-Lussac, Avogadro y Berzelius. Pero, además, a lo largo del siglo XIX se sientan las bases de la Espectrometría y la Electroquímica. Así, en 1852 el físico August Beer comienza a estudiar el paso de la radiación electromagnética a través de disoluciones, lo que llevó a establecer la conocida ley que lleva su nombre, la Ley de Beer. Más tarde, en 1860, R. Bunsen y G. Kirchhoff publican el primer artículo sobre espectroscopía de emisión, cuya consecuencia más inmediata fue el descubrimiento de dos nuevos elementos: el rubidio y el cesio. A finales del siglo XIX la Química ya no se considera como una disciplina auxiliar de la Medicina o la Geología sino como una ciencia útil al servicio de la sociedad y por tanto empieza a considerarse la necesidad de formación de un químico en sus aspectos pedagógicos.

Sin embargo, mientras que otras ramas de la Química, como la Química Física experimentaron una gran evolución al ir desarrollando conocimientos y proponiendo teorías, la Química Analítica se limitaba a estudiar las propiedades de las disoluciones que se manifestaban de manera visual como cambios de color, aparición de precipitados etc. y resultaba, por tanto, una disciplina fundamentalmente empírica. Este hecho originó un cierto descrédito académico de la Química Analítica a finales del siglo XIX con comentarios como el de W. Ostwald en "*Los fundamentos de la Química Analítica*" donde indica que la Química Analítica tan solo podría abandonar la posición de ciencia subordinada o auxiliar si fuera capaz de incorporar los progresos experimentales y teorías brindadas por la Química Física al arte y la técnica empírica que dominaba. El texto de Ostwald constituyó el inicio de la llamada primera revolución de la Química Analítica para su transformación desde un arte histórico puramente empírico en una ciencia moderna a principios del siglo XX.

Al acabar la segunda guerra mundial, se observa un cambio en el tipo de problemas analíticos a resolver: se precisan métodos de análisis rápidos, más sensibles y exactos, y capaces de detectar y determinar trazas de elementos químicos en muestras complejas. Esta necesidad de la sociedad junto con el

espectacular desarrollo de la electrónica y la instrumentación en general fomentaron el desarrollo de los métodos instrumentales de análisis y a este periodo se le denomina segunda revolución de la Química Analítica. En esta época, la Química Analítica comienza a consolidarse como la ciencia de la medida química que es en la actualidad, produciéndose una transición gradual de la Química tradicional por vía húmeda hacia los métodos instrumentales de análisis, aunque ambos métodos se siguen empleando de manera complementaria en los laboratorios aprovechando las ventajas de cada uno según la naturaleza del problema analítico. De esta manera, la esencia de la Química Analítica pasa de ser la simple determinación empírica de la composición de la muestra a la búsqueda de soluciones a problemas originados en múltiples áreas de la actividad científica e industrial.

La Química Analítica participa también de los enormes cambios que se producen en nuestra sociedad a partir de los años 70 como consecuencia de los avances de la Tecnología Informática y la Electrónica. El uso generalizado de los ordenadores en Química Analítica, en particular el PC desde mediados de los 80, ha originado la tercera revolución de esta disciplina científica. El uso de sistemas informáticos permite afrontar la solución de problemas que serían inabordables de otro modo como son los sistemas automáticos de análisis y los procesos de control en línea en grandes unidades de producción industrial. Finalmente, el desarrollo de la Quimiometría, o lo que es lo mismo, la aplicación de las Matemáticas y de la Estadística al análisis químico ha permitido la obtención de mayor información de las medidas químicas o la optimización multiparamétrica de procesos con multitud de variables independientes. Esto ha contribuido de manera importante al cambio de concepto del químico analítico desde un simple generador de datos a un solucionador de problemas.

II. LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS QUÍMICO

II.1. ETAPAS EN LA RESOLUCIÓN DE UN PROBLEMA ANALÍTICO

De acuerdo con la definición moderna de la Química Analítica, el problema analítico ha sustituido a muestras y analitos como objetivos estratégicos prioritarios demandados por la sociedad. Por tanto, la actividad práctica de la Química Analítica se centra en la resolución de un problema social a través de la resolución del problema analítico. Para ello, es necesario realizar una serie de etapas cuyo objetivo final será que la información química proporcionada contribuya eficazmente a la resolución del problema social planteado. Estas etapas en la resolución del problema analítico siguen el esquema general que se muestra en la Figura 1, adaptado de libro de Kellner y colaboradores, y son las siguientes:

A. Identificación y definición del problema a resolver

B. Establecimiento del tipo de información química que se precisa

C. Planificación de la estrategia analítica: selección del método de análisis

D. Aplicación del método de análisis seleccionado

E. Evaluación e interpretación de los resultados

Veremos ahora cada una de las etapas generales de planificación y resolución del problema analítico por separado.

A. Identificación y definición del problema.

Hoy en día es comúnmente aceptada la aseveración de que no pueden esperarse resultados de calidad cuando los objetivos del análisis no están claramente definidos. Por tanto, el primer paso para resolver cualquier problema analítico lleva implícito la identificación y definición del problema social que lo origina. De esta manera se podrá establecer la información química que precisa el solicitante o usuario final del análisis para resolver dicho problema. La relación fluida entre el químico analítico y el cliente es crucial para la solución del problema. Por tanto, en esta primera etapa debe quedar claramente establecido: ¿qué es lo que se necesita analizar?, ¿por qué se necesita analizar?, ¿dónde se tiene que analizar? y ¿cuándo tienen que estar disponibles los resultados? El grado de éxito de esta primera etapa dependerá también del nivel de conocimiento del interlocutor, que puede ser tanto otro químico analítico experimentado o simplemente otro profesional sin conocimiento técnico. Por tanto, este primer paso es crucial y diferencia al químico analítico actual del antiguo modelo de químico que se encontraba confinado entre las paredes de un laboratorio.

B. Establecimiento del tipo de información química que se precisa.

El objeto principal de la segunda etapa a abordar en la resolución del problema analítico es la transformación del problema social definido en la primera etapa a términos analíticos; es decir establecer la información analítica que se necesita para su resolución. Algunas de las consideraciones que será necesario tener en cuenta en este sentido son:

- El tipo de muestra: estado físico, solubilidad, volatilidad, toxicidad, cantidad y posibilidad de destrucción de la misma durante el análisis, etc.
- El tipo de especie química (analito) cuya presencia y/o concentración se quiere conocer en la muestra
- El tipo de análisis que es necesario llevar a cabo (cualitativo, cuantitativo, estructural, global, diferencial, etc.)
- Los recursos económicos, instrumentales y humanos que se precisan
- Las exigencias de calidad de los resultados (exactitud y precisión en el caso de análisis cuantitativo o representatividad en el caso de análisis cualitativo)

En definitiva, esta segunda etapa en términos analíticos debe conducir a delimitar cual es el objeto de estudio y la porción del mismo de la que se puede extraerse información química significativa.

C. Planificación de la estrategia analítica: selección del método analítico.

Una vez definido el problema y establecida la información química necesaria para su resolución es necesario planificar el camino más adecuado para obtener dicha información. Esta planificación es una labor de importancia crucial para la que solo el químico analítico está cualificado. Algunos autores proponen dos rutas paralelas, que son de alguna manera complementarias, para la selección de la estrategia o metodología analítica a seguir. En la versión personal de las autoras del presente trabajo, ambas rutas convergen en la propuesta final que se expresa a continuación:

- Consulta bibliográfica sobre los métodos ya descritos
- Evaluación crítica de los diferentes métodos disponibles
- Selección de uno de los siguientes o de combinaciones entre ellos:
 - Uno de los métodos disponibles en la bibliografía
 - Uno de los disponibles, pero con modificaciones de acuerdo al problema analítico planteado, o incluso
 - Desarrollo de un método enteramente nuevo

Una selección rigurosa del método presupone la evaluación crítica de las características de funcionamiento de varios de ellos (exactitud, precisión, sensibilidad, etc.) pero, además, hoy por hoy, es necesario que los métodos de análisis se encuentren validados y verificados y sean trazables. Algunos de los parámetros que la Unión Europea, a través de diversas directivas y reglamentos, establece que deben de cumplir los métodos de

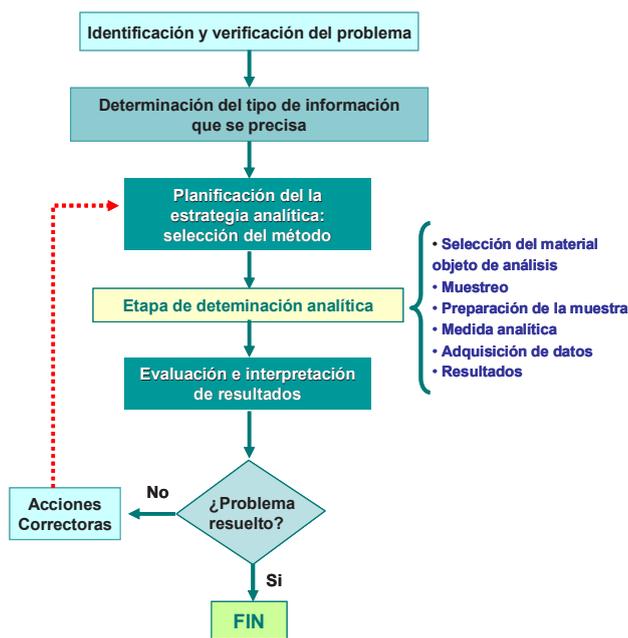


Figura 1. Etapas generales de planificación y resolución del problema analítico. Adaptado de Kellner y colaboradores

análisis para ser considerados válidos y recomendados, son: especificidad/selectividad, exactitud, precisión (repetitividad y reproducibilidad), límites de detección y de cuantificación alcanzables, sensibilidad, aplicabilidad bajo condiciones normales de laboratorio y otros criterios, dependiendo del problema analítico concreto.

La validación de un método consiste básicamente en el proceso de determinar su capacidad para suministrar datos analíticos útiles. Es decir, se trata de emitir un juicio de valor en el cual las características de funcionamiento del método se comparan con los requisitos de calidad que deben de tener los resultados analíticos. Así pues, un laboratorio debe de asegurar la calidad de todos los métodos analíticos que utilice, es decir dichos métodos deben ser verificados y validados. No obstante, hay que tener claro que la aplicación de un método de calidad contrastada no garantiza la calidad de los resultados analíticos. Solo la aplicación correcta y contrastada puede asegurar la calidad de los mismos.

D. Aplicación de la metodología analítica seleccionada.

Una vez seleccionada la metodología, el siguiente paso será su aplicación, que implica realizar un proceso de medida química. Este proceso de medida tiene siempre una serie de etapas, sea cual sea la naturaleza del problema a resolver. Por eso se denomina proceso analítico general, que, tomando como referencia al profesor M. Valcárcel, puede definirse como: «*el conjunto de operaciones que separan la muestra (sin tomar, sin medir, sin tratar) de los resultados generados y expresados según los requerimientos del problema analítico planteado.*»

El proceso analítico se desarrolla empleando las herramientas analíticas que pueden ser de naturaleza física (p.ej., instrumentos, aparatos, etc.), química (p.ej., reactivos, disolventes, etc.), matemática (p.ej. tratamiento quimiométrico de los datos), bioquímica (p.ej., enzimas, reacciones inmunológicas) y biológica (p.ej., material vegetal o animal para sensores).

Las etapas del proceso analítico general se muestran en la Figura 2. Estas etapas pueden ser más o menos complejas dependiendo del problema analítico planteado, del tipo de información química requerida (cualitativa, cuantitativa, estructural, etc.) y del nivel de calidad de los resultados. De esta manera en la etapa de operaciones previas a la medida se integran las siguientes subetapas: selección del material objeto del análisis, toma de muestra y preparación de la muestra para la medida.

Por lo tanto, siguiendo el esquema que se presentaba en la Figura 1, la aplicación de la metodología seleccionada implica realizar una serie de etapas que se tratarán de manera independiente a continuación y que son:

- selección del material objeto del análisis
- muestreo
- preparación de la muestra
- medida y transducción de la señal analítica
- adquisición y tratamiento de los datos

Puesto que la función del químico analítico se fundamenta en la resolución de los diversos problemas que plantea la sociedad, es importante que dentro de la docencia de esta disciplina se aborden todos y cada uno de los apartados del proceso analítico y no solo la etapa de la medida.



Figura 2. Etapas del proceso analítico general

• Selección del material objeto del análisis y muestreo:

A pesar de ser el inicio ineludible de todo proceso analítico, la revalorización de esta etapa crucial del proceso ha tenido lugar recientemente entre la comunidad analítica. Durante mucho tiempo, el químico analítico ha centrado sus esfuerzos en el tratamiento de la muestra, en su medida y en la evaluación de los resultados obtenidos en el análisis, pero raramente se ha visto involucrado en el proceso de toma de muestra y ha asumido frecuentemente la competencia de quienes realizan esta operación sin prueba alguna. Si consideramos que la mayor proporción de la incertidumbre asociada al proceso analítico procede de la etapa de toma de muestra, el dedicar una sección especial a esta parte de las operaciones preliminares del análisis es ineludible. El proceso de toma de muestra o muestreo puede definirse de manera general, como el procedimiento práctico utilizado para recoger una o varias porciones representativas del material de interés (objeto del análisis), denominadas muestras.

Algunos de los factores que habrá que considerar para llevar a cabo el proceso de muestreo son: i) saber el tipo de información que se pretende extraer del objeto del análisis (global o con variabilidad temporal), ii) la homogeneidad temporal y/o espacial y el estado físico del mismo, iii) la naturaleza, concentración y estabilidad de los sujetos del análisis (analitos), iv) el tipo de matriz en que estos se encuentran imbuidos, v) la cantidad de material disponible (especialmente crítico en el caso de muestras biológicas) y vi) la ubicación del objeto del análisis respecto al laboratorio de análisis. Todas estas consideraciones son indispensables para elaborar un plan de muestreo; es decir un procedimiento para seleccionar, recoger, transportar y conservar las muestras de manera que sean lo más representativas posibles del material de interés. Este plan de muestreo tiene que estar bien detallado y escrito y debe incluir,

entre otros aspectos, los siguientes: dónde y cuándo se recoge la muestra, qué cantidad de muestra hay que recoger, cuántas muestras hay que recoger, cómo recoger dichas muestras y dónde y cómo almacenarlas. Generalmente, es necesario llegar a una situación de compromiso entre el tamaño y número de muestras necesarias para minimizar los errores y el coste y tiempo del proceso de muestreo.

Las dos estrategias de muestreo más comúnmente empleadas son las que se fundamentan en criterios probabilísticos (estadísticos) y en criterios no-probabilísticos. En las técnicas de muestreo de tipo no probabilístico, la selección de las muestras se realiza en base a determinadas características, criterios, etc. que el químico analítico considere en ese momento; por lo que pueden ser poco fiables o reproducibles. Por lo tanto, las estrategias basadas en criterios estadísticos son las más recomendables cuando no hay suficiente información sobre el objeto del análisis y además tienen en cuenta su posible heterogeneidad. Este tipo de estrategias pueden ser, a su vez, de dos clases: aleatorias donde cualquier parte del objeto tiene la misma probabilidad de ser seleccionada para formar parte de la muestra, lo que ayuda a asegurar la representatividad y a minimizar el sesgo; y sistemáticas, donde las muestras se seleccionan de acuerdo a una determinada secuencia espacial o temporal definida de forma precisa. Por ejemplo, se puede tomar una muestra cada cierto intervalo de tiempo o cada cierta distancia.

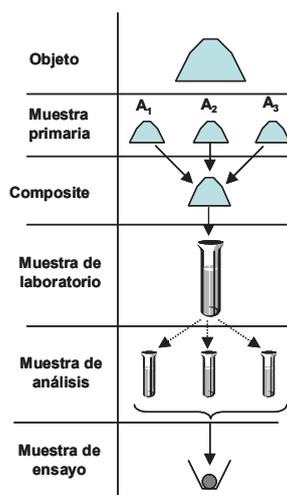


Figura 3. Nomenclatura propuesta por la IUPAC para denominar el tipo de muestra dependiendo de la proximidad con el objeto del análisis

La muestra, como ya se ha indicado, es una porción (individual, discreta y bien definida) representativa del objeto del análisis, recogida siguiendo un determinado plan de muestreo. Dependiendo del tamaño y de la proximidad al objeto del análisis, la muestra, como se indica en la Figura 3, se puede clasificar según la IUPAC en: muestra primaria, muestra

compuesta (composite), muestra de laboratorio, muestra de análisis y muestra de ensayo. La muestra primaria es la porción inicial tomada directamente del objeto de estudio. La muestra compuesta se forma al combinar y mezclar varias muestras primarias tomadas de diferentes partes del objeto de estudio. La muestra de laboratorio es la que se lleva al laboratorio para su análisis, y puede ser la muestra primaria, la compuesta o una submuestra de cualquiera de ellas. La muestra de análisis es la porción de la muestra de laboratorio que se utiliza específicamente para llevar a cabo el análisis deseado. Por último, la muestra de ensayo es la que se usa para realizar pruebas o ensayos específicos con el fin de evaluar ciertas características o propiedades del objeto de estudio.

Finalmente, hay que mencionar que un aspecto fundamental en el proceso de toma de muestra es el estado físico del objeto del análisis. En este sentido, el muestreo de objetos sólidos es una de las tareas más complicadas del proceso analítico debido fundamentalmente a la heterogeneidad de su composición y propiedades. En general la toma de muestras en líquidos suele resultar más sencilla que la toma de muestras sólidas, especialmente cuando se trata de una sola fase o de muestras pequeñas, aunque cuando se trata de muestras de gran volumen, de mezcla de líquidos de diferentes densidades o con materia particulada en suspensión, puede haber dificultad para conseguir una muestra representativa. Además, la naturaleza (orgánica, inorgánica o biológica) del analito y su ubicación dentro del objeto de análisis, junto con su nivel de concentración, tienen una influencia decisiva en la elección del procedimiento de muestreo adecuado. Esto es fundamental para asegurar que la muestra sea representativa. Si no lo es, los resultados obtenidos no serán válidos. De ahí que la toma de muestra sea la etapa más crítica de todo el proceso analítico.

• **Tratamiento de la muestra**

En esta etapa del proceso analítico se incluyen todas las operaciones posteriores a la toma de muestra que es necesario realizar para hacer que la muestra sea adecuada a la etapa posterior de la medida analítica. Bajo esta denominación se incluyen, entre otros, los procesos de *puesta en disolución de la muestra o el analito*, *la limpieza de la misma*, *la preconcentración del analito* y *los procedimientos de separación*; es decir, de aislamiento del analito o analitos del resto de componentes de la muestra (lo que se denomina la matriz) para abordar posteriormente su identificación y/o determinación.

Si se trata de muestras sólidas de naturaleza orgánica, la puesta en dilución se suele realizar a través de la aplicación ordenada de una secuencia de uno o más disolventes orgánicos. Si la muestra es de naturaleza inorgánica, suele tratarse con ácidos puros (p.ej., HNO₃, HCl, etc.) o mezclas de los mismos. Esta operación puede resultar aún más eficaz y reproducible si el tratamiento se realiza en lugar de en recipientes abiertos, en recipientes cerrados donde puedan controlarse parámetros como

la presión y la temperatura o mediante la aplicación de fuentes de energía externa como las microondas. Así la extracción asistida por microondas (microwave-assisted extraction, MAE) está produciendo unos resultados extraordinarios para la extracción tanto de analitos orgánicos, como inorgánicos de muestras complejas como lodos y suelos.

Algunas de las operaciones más frecuentemente llevadas a cabo en las muestras se detallan en la Figura 4.

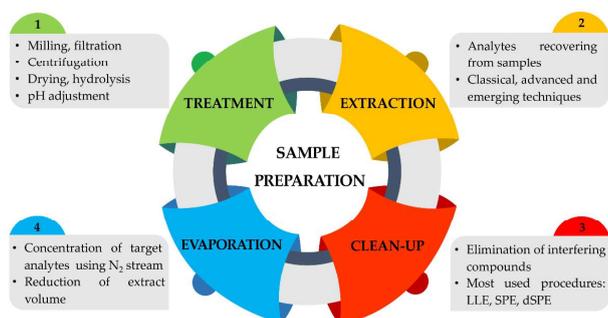


Figura 4. Operaciones de preparación de la muestra previas al análisis. Adaptada de la referencia de Cámara y colaboradores

Otra tendencia reciente es la aplicación de ultrasonidos, bien en baño o utilizando una sonda, para mejorar la eficacia de los procesos de extracción tanto de compuestos orgánicos como inorgánicos. Asimismo, una tendencia que se exploró a lo largo de la última década fue la extracción utilizando fluidos supercríticos (supercritical fluids extraction, SFE). Sin embargo, las últimas publicaciones muestran un descenso en la utilización de esta estrategia, que se ha compensado con la aparición de otras metodologías de extracción como el empleo de líquidos presurizados (pressurised liquid extraction, PLE) o la extracción con agua subcrítica (subcritical water extraction, SWE). Estas últimas se han desarrollado como alternativa a las metodologías clásicas de extracción de compuestos orgánicos, como es la extracción Soxhlet, puesto que proporcionan buenos rendimientos de extracción con menor uso de disolventes orgánicos y, lo que resulta más interesante, empleando menos tiempo.

Una alternativa a la disolución de la muestra cuando se quieren determinar analitos inorgánicos presentes en muestras de naturaleza orgánica o biológica es la destrucción de la materia orgánica mediante el empleo de reactivos oxidantes apropiados en diferentes aproximaciones experimentales. El proceso se puede realizar por “vía seca” calentando la muestra a 550-600 °C en un recipiente adecuado, siendo en este caso el oxígeno atmosférico el oxidante empleado, o por “vía húmeda” calentando la muestra con ácidos oxidantes o sus mezclas. Por otro lado, cuando las muestras sólidas inorgánicas son insolubles en los ácidos se recurre a un proceso de disgregación de las mismas que consiste en la fusión de la muestra mezclada previamente con un reactivo sólido de carácter básico (p.ej.,

Na₂CO₃), básico-oxidante (p.ej., Na₂O₂), básico-reductor (p.ej., KCN+C) o ácido (p.ej., KHSO₄), según la matriz de la muestra, en un crisol de platino o níquel. Una vez fría la masa fundida, se disuelve en el disolvente adecuado para cada caso.

En el caso de analitos orgánicos, una vez efectuada la extracción, es común llevar a cabo la posterior limpieza del extracto a través de procedimientos de extracción en fase sólida (solid phase extraction, SPE) que se utiliza a menudo, además, como proceso de preconcentración de los analíticos. La miniaturización de este proceso empleando técnicas como la microextracción en fase sólida (solid phase microextraction, SPME) es una herramienta muy empleada en la determinación de contaminantes orgánicos y organometálicos en muestras de diversa naturaleza (aguas, lodos, sedimentos, alimentos, bebidas, etc.). Este tipo de instrumentación resulta fácilmente automatizable y simplifica el proceso de preconcentración y limpieza en una sola etapa puesto que los analitos se retienen sobre una fibra recubierta con un polímero de distinta polaridad dependiendo del carácter más o menos polar de los analitos que se vayan a determinar. Actualmente, la SPME se utiliza además como sistema de introducción de muestras en sistemas de separación posteriores como la cromatografía de gases en procesos que tienden a ser completamente automáticos.

Aunque el tratamiento de muestra adecuado es fundamental en cualquier análisis, una de las áreas en donde dicho tratamiento de la muestra resulta crítico es en la determinación de elementos traza en que el rendimiento de los procesos de tratamiento y preconcentración del analito y las condiciones en que se realizan afectan extraordinariamente los resultados obtenidos. El análisis de trazas y ultratrazas de compuestos tanto de naturaleza orgánica como inorgánica en muestras de interés biológico y/o medioambiental continúa siendo un problema que recibe la atención de muchos investigadores. En este sentido, hay que hablar también de la especiación de elementos traza en matrices inorgánicas y en tejidos biológicos como un área de investigación de creciente importancia especialmente en conjunción con el desarrollo de metodologías ligadas a la genómica y la proteómica, de las que hablaremos más adelante.

Durante los procesos de la preparación de la muestra se suelen utilizar, en muchos casos, las técnicas de separación cromatográficas que, por su importancia en la actualidad, se abordarán en una sección posterior.

• Medida y transducción de la señal analítica

La segunda etapa del proceso analítico general constituye siempre un proceso físico de medida de una propiedad físico-química relacionada con la presencia y/o concentración del analito en la muestra. La propiedad medida, conocida como señal analítica, puede ser de muy diversa naturaleza (masa, volumen, color, potencial eléctrico, etc) siempre y cuando cambie de manera conocida y reproducible con la cantidad o concentración del analito.

Para medir esta señal analítica primaria, generalmente se necesita un instrumento que la transforma en un formato, generalmente una magnitud eléctrica, que puede ser interpretada y procesada para determinar la cantidad o concentración del analito en la muestra que es el objetivo final del análisis.

Si bien es cierto que todas las etapas del proceso analítico han experimentado una evolución creciente a lo largo de los años, la etapa de medida de la señal analítica que representa la piedra angular del proceso analítico y fuente de la información química cualitativa y cuantitativa que obtenemos de las muestras es la que quizás ha sufrido una evolución más importante.

• **Adquisición y tratamiento de los datos**

La etapa final del proceso analítico es la adquisición de las señales secundarias procedentes del instrumento de medida (segunda etapa) y el tratamiento de las mismas para obtener un resultado que en el caso del análisis cualitativo es la identificación de la presencia del analito en la muestra y en el caso de análisis cuantitativo es su cantidad o concentración.

Esta adquisición de las señales puede realizarse de tres formas principales, aunque existe una amplia variedad de modalidades mixtas:

- Manualmente (p.ej., leer en la escala graduada de una bureta)
- Semiautomáticamente: opción en la que el instrumento origina una salida informativa de la que se extraen los datos (p.ej., un espectro de absorción de radiación infrarroja a partir del cual se identifica el analito)
- Automáticamente: mediante un ordenador que recibe la información del instrumento

Una vez que las señales han sido adquiridas y digitalizadas, entra en juego el tratamiento de los datos que involucra diversas herramientas, a menudo de naturaleza estadística y quimiométrica. Este paso es esencial para extraer la información química relevante, validar dicha información y presentarla de manera correcta. En este sentido, el resultado de un análisis tiene que ir siempre acompañado de su incertidumbre, parámetro que proporciona el nivel de duda asociado con ese resultado y que indica la calidad del mismo; es decir, cuánto se puede confiar en él.

II.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS QUÍMICO

La Química Analítica ha desarrollado y continúa desarrollando metodologías adecuadas para llevar a cabo cada una de las etapas que acabamos de comentar del proceso analítico, tal como se muestra en la Figura 5.

Además, también dispone de metodologías para el control de calidad de cada una de dichas etapas, con el fin de asegurar la fiabilidad de los resultados. Este es un aspecto crucial, ya que el cliente tomara decisiones basándose en esos resultados analíticos, y dichas decisiones pueden tener consecuencias graves. Por ejemplo, si los resultados analíticos confirman la presencia de sustancias prohibidas en un alimento, esto podría

generar sanciones económicas. Por tanto, el químico analítico tiene la responsabilidad de brindar confianza al cliente, demostrando que el proceso analítico realizado es apropiado para responder a la parte analítica del problema planteado y que el cliente desea resolver. Asimismo, el informe final debe presentar los resultados analíticos de manera que el cliente pueda comprenderlos fácilmente y extraer las conclusiones pertinentes.



Figura 5. Metodologías de la química analítica para cada una de las etapas del proceso analítico

En las siguientes secciones abordaremos los métodos de medida de la señal analítica o **métodos de Análisis Químico**. Pero antes es importante diferenciar entre los términos “técnica de análisis” y “método de análisis”, que a menudo se usan indistintamente, pero que poseen importantes diferencias conceptuales. Así, una técnica de análisis se define como “el principio científico utilizado para obtener información sobre la composición de la materia”, siendo el método de análisis “la aplicación concreta de una técnica para la identificación y/o determinación de un analito específico en una determinada muestra”.

Realizar una clasificación de los distintos métodos de análisis químico que nos permita abordar los avances o tendencias que los mismos han experimentado durante los últimos tiempos siempre resulta complejo. Algunas de las clasificaciones propuestas hasta la fecha utilizan el criterio de la finalidad analítica y el tipo de información química requerida. Bajo este criterio, los métodos de análisis se pueden clasificar en: cualitativos, cuantitativos y estructurales. **Los métodos cualitativos** identifican la presencia de los componentes de una muestra (¿qué hay?), **los métodos cuantitativos** determinan las cantidades de esos componentes (¿cuánto hay?) y **los métodos estructurales** revelan su disposición y organización en la muestra (¿cómo está organizado lo que hay?). Sin embargo, a menudo ocurre que una técnica fundamentalmente estructural pueda ser simultáneamente cualitativa y/o cuantitativa (proporcionando información sobre la presencia y/o concentración de un determinado analito en una muestra).

Una de las clasificaciones más comúnmente empleada que resulta bastante didáctica, aunque no es necesariamente la mejor, es la que divide los métodos de análisis en dos grandes grupos según la señal analítica que se mide, como se puede ver en la Figura 5: **métodos clásicos o químicos** y **métodos instrumentales o fisico-químicos**.

Los **métodos clásicos**, llamados así por ser los más antiguos, también se conocen como **métodos químicos** ya que para generar la señal analítica que se mide, es necesario llevar a cabo una reacción química cuantitativa y estequiométrica entre el analito presente en la muestra y un reactivo adecuado que se añade a la misma, como se ilustra en la Figura 6. Una vez que todo el analito ha reaccionado, se puede medir **la masa** del producto formado, si es en un sólido (un precipitado), en cuyo caso se habla de **métodos gravimétricos de precipitación**, o se puede medir **el volumen** del reactivo añadido, si se conoce su concentración, dando lugar a los **métodos volumétricos**. En ninguno de los métodos se necesita un instrumento especializado para la medida de la señal, la masa se mide con una balanza analítica y el volumen con una bureta.

Métodos químicos o clásicos: se basan en una **reacción química estequiométrica y cuantitativa**

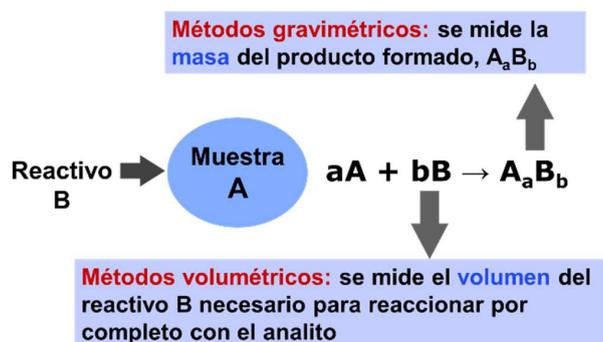


Figura 6. Tipos de métodos de análisis químicos o clásicos

Los métodos gravimétricos son, sin lugar a duda, los métodos de análisis químico más antiguos. De hecho, rastrear la historia de la gravimetría es equivalente a rastrear la historia temprana de la Química, ya que su desarrollo tuvo lugar a lo largo del siglo XVIII de manera empírica, sin necesidad de que existiera una teoría de las reacciones de precipitación. Así, para el siglo XIX la gravimetría ya era una técnica consolidada, pudiendo afirmarse que, desde 1827, con la publicación del texto de J.J. Berzelius (1779-1848), “*De L’analyse des Corps Inorganiques*”, quedó ya establecido lo que hoy se denomina análisis gravimétrico, el cual no ha sido modificado esencialmente desde entonces.

A diferencia de los métodos gravimétricos, el desarrollo y la plena aceptación de los métodos volumétricos requirieron un conocimiento más profundo de la estequiometría, la

termodinámica y los equilibrios químicos. Por ello, aunque su desarrollo inicial comenzó en Francia en el siglo XVIII, donde se practicaba el análisis volumétrico de forma rudimentaria, no fue hasta finales del siglo XIX cuando los métodos volumétricos empezaron a consolidarse. De esta manera, a principios del siglo XX, los métodos analíticos utilizados en la mayoría de los análisis químicos cuantitativos se basaban en el empleo de las técnicas gravimétricas y volumétricas. Con estos métodos se obtenían resultados muy exactos, pero solo se podían determinar los componentes mayoritarios de una muestra (analitos con una concentración superior a 10 mg/g) y algunos minoritarios (analitos con una concentración entre 100 µg/g y 10 mg/g). Por esta razón, durante la última década del siglo XIX, comenzaron a desarrollarse los métodos de análisis instrumentales o fisico-químicos. Estos métodos innovadores hicieron posible la determinación de los componentes traza de una muestra; es decir, analitos cuya concentración en la muestra es inferior a 100 µg/g. Actualmente, el avance ha sido tal que también existen métodos instrumentales capaces de determinar analitos con concentraciones inferiores a 1 ng/g (ultratrazas).

En los **métodos instrumentales o fisico-químicos**, el análisis se basa en la medida de una **propiedad fisico-química** (señal analítica) relacionada, directa o indirectamente, con la concentración del analito en la muestra, de ahí su nombre. Para medir dicha propiedad, es indispensable utilizar un instrumento especializado, lo que explica por qué también se les denomina métodos instrumentales.

En este sentido, un instrumento para el análisis químico convierte una propiedad fisico-química que no suele ser detectable ni comprensible directamente por un ser humano en una señal física que sí lo es. Por lo tanto, aunque cada técnica instrumental tiene su propio instrumento de medida con unas características determinadas, en general, los instrumentos analíticos están constituidos por cuatro componentes fundamentales, como se puede ver en la Figura 7, que son: un generador de la señal, un detector de la señal o transductor de entrada, un procesador de la señal y un transductor de salida o dispositivo de lectura.

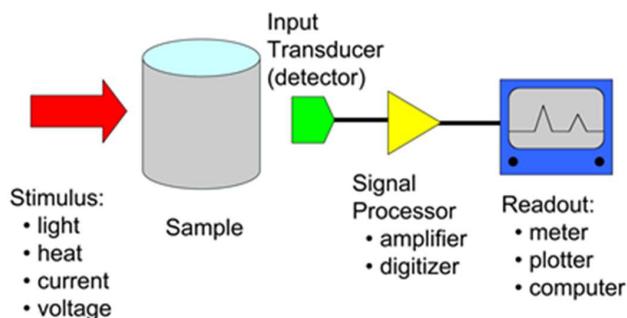


Figura 7. Diagrama de bloques de los componentes básicos de un instrumento analítico

El generador de la señal proporciona un estímulo, generalmente en forma de energía (electromagnética, eléctrica, térmica, etc.), que al interactuar con el analito produce la denominada señal analítica (propiedad físico-química). Esta señal analítica es transformada por el detector en una magnitud eléctrica (p.ej. diferencia de potencial, corriente, resistencia, etc.). A continuación, el procesador de la señal modifica la señal eléctrica procedente del detector de tal forma que se adecue al funcionamiento del dispositivo de lectura. La modificación más común es su amplificación, pero también se realizan de forma habitual muchas otras modificaciones de las señales eléctricas: filtrado para reducir el ruido, atenuación, integración, derivación, etc. Por último, el transductor de salida convierte la señal eléctrica modificada en información que puede ser leída, registrada e interpretada por el analista. Esta información puede mostrarse o registrarse, en forma analógica o digital, por medio de diferentes dispositivos: impresoras alfanuméricas, osciloscopios, medidores analógicos, medidores digitales, registradores, discos duros, etc.

II.2.A. Métodos de análisis instrumentales

Dado que las propiedades físico-químicas que se pueden medir son de lo más variadas, existen multitud de métodos instrumentales, por lo que es muy útil su clasificación atendiendo al tipo de señal que se mide en tres grandes grupos (Figura 8):

- métodos ópticos
- métodos electroquímicos
- otros métodos

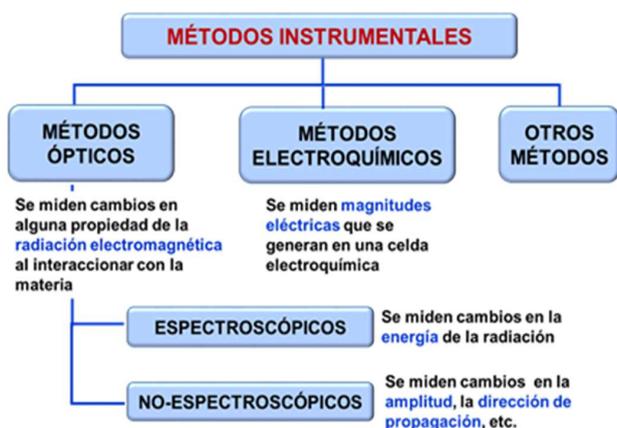


Figura 8. Tipos de métodos de análisis instrumentales

En los siguientes apartados, hablaremos brevemente de cada uno de estos tipos de métodos y de la evolución, si existe, que han sufrido.

1. Métodos ópticos

Los métodos ópticos de análisis se definen como aquellos que miden los cambios en alguna propiedad de la radiación electromagnética que se producen cuando la radiación interactúa con la materia. Dado que en dicha interacción la radiación puede experimentar diferentes fenómenos, puede ser absorbida, emitida, dispersada, reflejada, refractada, etc. y que la radiación puede ser de cualquiera de las regiones del espectro electromagnético desde los rayos gamma a las ondas de radio, los métodos ópticos son sin duda el grupo de métodos instrumentales más numeroso. Por ello, resulta adecuado dividirlos en dos tipos fundamentales como se muestra en la Figura 9: métodos ópticos espectroscópicos y métodos ópticos no-espectroscópicos.

- **Métodos ópticos espectroscópicos**, son aquellos en los que existe intercambio de energía entre la radiación electromagnética y la materia. Por tanto, se basan en la medida de los cambios en la energía de la radiación; es decir, en su intensidad, en función de su longitud de onda (espectros), cuando es absorbida o emitida por la materia. Estos cambios se producen debido a transiciones entre estados de energía cuantizados característicos de las partículas de la materia (átomos, moléculas o núcleos) con la que interactúa la radiación.

Existen diferentes técnicas óptico espectroscópicas dependiendo de la energía de la radiación (ultravioleta/visible, infrarrojos, microondas, Rayos X, etc.) y de que la absorción o emisión sea por átomos, por moléculas o por núcleos atómicos. Algunas de las técnicas se recogen en la Figura 9.

MÉTODOS ÓPTICOS NO-ESPECTROSCÓPICOS

- ✓ Dispersión de radiación: Nefelometría y Turbidimetría
- ✓ Refracción de radiación: Refractometría e Interferometría
- ✓ Difracción de radiación: Difracción de Rayos X

MÉTODOS ÓPTICOS ESPECTROSCÓPICOS

- ✓ Absorción de radiación
 - Átomos**: Espectroscopía de Absorción Atómica, Espectroscopía de Absorción de Rayos X
 - Moléculas**: Espectrofotometría Ultravioleta/visible, Espectroscopía de Infrarrojos, Espectroscopía de Microondas, Espectroscopía de Resonancia de Spin electrónico, Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
- ✓ Emisión de radiación
 - Átomos**: Espectroscopía de Emisión Atómica, Espectroscopía de Fluorescencia Atómica, Espectroscopía de Emisión de Rayos X, Espectroscopía de Fluorescencia de Rayos X
 - Moléculas**: Espectroscopía de Fluorescencia Molecular
 - Núcleos atómicos**: Espectroscopía de Rayos γ

Figura 9. Clasificación de los diferentes tipos de métodos ópticos atendiendo al tipo de medida que emplean

- **Métodos ópticos no-espectroscópicos**, se caracterizan por no tener lugar intercambio de energía como consecuencia de la interacción de la radiación electromagnética con la materia. Por lo tanto, no se producen cambios en la energía de la radiación sino únicamente cambios en su amplitud, dirección de

propagación u otras propiedades físicas, debido, entre otros, a procesos de dispersión, difracción y refracción de la radiación. Por lo tanto, dependiendo del proceso en el que se basa la medida existen diferentes técnicas analíticas. Algunas de las más utilizadas se recogen en la Figura 9, como son: la nefelometría y turbidimetría basadas en la medida de la dispersión de la radiación por partículas materiales de un determinado tamaño en relación con la longitud de onda de la radiación; la refractometría que mide el índice de refracción de una sustancia y se utiliza p.ej. para determinar el contenido de alcohol y azúcar en bebidas; y la difracción de Rayos X que se emplea fundamentalmente para el estudio de la estructura cristalina de los materiales (minerales, aleaciones, cementos, etc.).

Como se puede ver en la Figura 9, los métodos ópticos espectroscópicos son mucho más numerosos que los no-espectroscópicos y además tienen un mayor campo de aplicación para el análisis cuantitativo. En este sentido, entre los métodos óptico espectroscópicos con mayor campo de aplicación destacan la espectrofotometría de absorción molecular ultravioleta/visible (UV/VIS), la espectroscopia de absorción atómica y la espectroscopia de fluorescencia molecular que comentaremos brevemente a continuación.

En la **espectrofotometría de absorción molecular UV/VIS** se mide la absorción de radiación de la zona del UV próximo al VIS (230-800 nm) por moléculas en disolución, fundamentalmente moléculas orgánicas con grupos funcionales insaturados denominados cromóforos y complejos de metales de transición. El espectro obtenido (intensidad de la radiación absorbida en función de la longitud de onda de la radiación) es característico de la especie absorbente, como se ilustra en la Figura 10, y, por lo tanto, sirve para la indentificación de dicha especie (análisis cualitativo). Además, la cantidad de energía absorbida es directamente proporcional a la concentración de la especie absorbente por lo que se utiliza para el análisis cuantitativo.

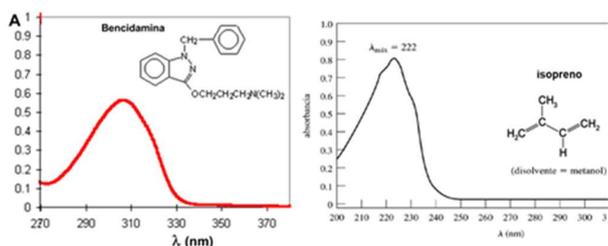


Figura 10. Ejemplo de los espectros de absorción molecular VIS/UV de la bendamida y el isopreno

La instrumentación utilizada para la medida de la absorción molecular es sencilla como se puede ver en el esquema de la Figura 11. Se necesita una fuente de radiación (una lámpara) que proporcione radiación continua de la zona del UV próximo o del VIS, un selector de la longitud de onda a la que se quiere medir, un compartimento donde está situada la disolución de la muestra a analizar, un detector de la radiación y un dispositivo de lectura.

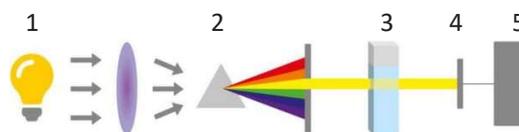


Figura 11. Esquema de un equipo de espectrofotometría de absorción molecular UV/VIS. 1) Fuente de radiación, 2) sistema de selección de la longitud de onda, 3) cubeta de la muestra, 4) detector de radiación y 5) dispositivo de lectura

La espectrofotometría de absorción molecular UV/VIS posee unas características de funcionamiento que la convierten en una de las técnicas analíticas más utilizadas para el análisis cuantitativo, como son: una gran versatilidad, numerosas especies inorgánicas, orgánicas y bioquímicas absorben radiación VIS-UV o se pueden transformar mediante reacciones químicas apropiadas en especies absorbentes; buena sensibilidad, permite la determinación de analitos traza (concentraciones del orden de 1 a 10 µg/g); selectividad de moderada a alta; buena exactitud y precisión, errores relativos de concentración de 1-2 % con coeficientes de variación de 1-5 %. Además, es una técnica sencilla, de fácil manejo y relativamente barata.

Todas estas características justifican que las aplicaciones de las metodologías de análisis cuantitativo basadas en la espectrofotometría de absorción molecular UV/VIS no solo sean muy numerosas, sino que su ámbito de aplicación se extiende a todos los campos en los que se necesita información química cuantitativa; algunos ejemplos son la determinación de elementos metálicos (Al, Cd, Cr, Cu, Fe, Pb, Zn), amoníaco, cianuro, fluoruro, cloro, nitratos, fosfatos, fenoles, detergentes, etc., en muestras medioambientales de diferente naturaleza (aguas naturales, sedimentos, fangos, etc.), la determinación de proteínas totales, colesterol, ácido úrico, glucosa, etc., en muestras clínicas (sangre, suero, orina), la determinación de vitaminas, conservantes, aditivos, etc. en alimentos; la determinación de antibióticos, hormonas y analgésicos en productos farmacéuticos; y la determinación de narcóticos en muestras forenses (p.ej. sangre).

Otra de las metodologías ópticas espectroscópicas más utilizada para el análisis cuantitativo de todo tipo de muestras (mediambientales, alimentarias, clínicas, geológicas, forenses, industriales, farmacéuticas, etc.), en este caso para la determinación de elementos metálicos, es la **espectroscopia de absorción atómica**. En esta técnica se mide la absorción de radiación UV/VIS por átomos en estado de vapor. Por lo tanto, es fundamental disponer de algún sistema que proporcione la energía necesaria para transformar el analito presente en una disolución en átomos libres gaseosos. Dicho sistema se denomina atomizador y puede ser de diferentes tipos; el más antiguo y el que sigue siendo más utilizado, es el atomizador de llama por su robustez y reproducibilidad. Cuando se utiliza este tipo de atomizador la técnica se denomina **espectroscopia de absorción atómica con llama**.

La Figura 12 muestra un esquema de un atomizador típico de llama. En este atomizador, la disolución de la muestra es nebulizada mediante un flujo de gas oxidante (p.ej., aire), el aerosol líquido formado es arrastrado por un flujo auxiliar de dicho gas hasta la cabeza del mechero, pasando a través de una cámara con obstáculos para eliminar las gotas del aerosol más gruesas, en la cabeza del mechero se mezcla con un gas combustible (p.ej., acetileno) y, finalmente, la combustión de ambos gases (aire/acetileno) da lugar a una llama cuya energía térmica (se alcanzan temperaturas de 2100-2400 °C) es capaz de convertir el aerosol líquido en átomos libres del analito en estado de vapor.

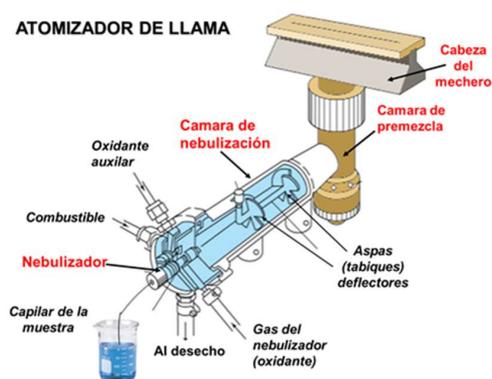


Figura 12. Esquema de un atomizador de llama típico

Una vez formados los átomos del analito en la llama, si se hace llegar a la llama un haz de radiación VIS/UV procedente de una fuente de radiación los átomos son capaces de absorber dicha radiación. Cada elemento solo absorbe a unas determinadas longitudes de onda; de tal manera que al igual que ocurre con la absorción molecular, el espectro de absorción atómica (intensidad de la radiación absorbida en función de la longitud de onda de la radiación) es característico de cada especie absorbente y sirve para el análisis cualitativo.

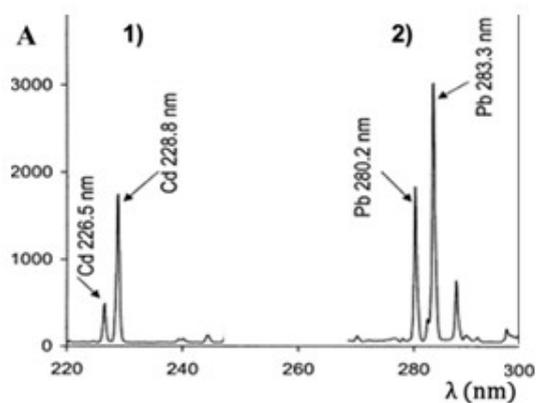


Figura 13. Espectros de absorción atómica de: 1) cadmio y 2) plomo

A título de ejemplo, en la Figura 13 se puede ver claramente como el Cd y el Pb presentan espectros de absorción atómica diferentes. Asimismo, la cantidad de energía absorbida es directamente proporcional a la concentración del analito presente en la disolución aspirada a la llama y por lo tanto sirve para el análisis cuantitativo

Además del sistema de atomización, el resto de componentes de un espectrómetro de absorción atómica de llama, cuyo esquema se muestra en la Figura 14, son básicamente los mismos que los del espectrómetro de absorción molecular: una fuente de energía radiante, que en este caso es una lámpara de cátodo hueco que emite radiación a la longitud de onda del elemento de interés, por lo tanto, se necesita una lámpara para cada elemento, un atomizador de llama (ver Figura 12) que suministra la energía calorífica necesaria para la formación de átomos libres gaseosos, un selector de la longitud de onda de medida, un detector de la radiación y un dispositivo de lectura.

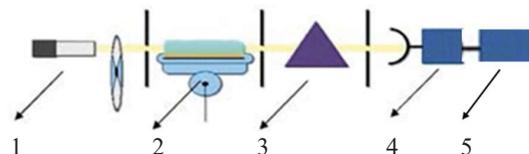


Figura 14. Esquema de un espectrómetro de absorción atómica de llama. 1) Fuente de radiación, 2) sistema de atomización, 3) sistema de selección de la longitud de onda, 4) detector de radiación y 5) dispositivo de lectura

En la actualidad la espectroscopia atómica de llama sigue siendo la técnica más utilizada para la determinación rutinaria de más de 60 elementos metálicos en concentraciones del orden de trazas en muestras de muy diferente naturaleza: aire, rocas, suelos, sedimentos, metales, aleaciones, aguas naturales, efluentes industriales, bebidas, alimentos, pelo, sangre, orina, tejidos biológicos, gasolina y un largo etc. De hecho, se trata de una técnica sencilla, rápida y relativamente barata, con buena sensibilidad (determinación de analitos con concentraciones del orden de 1 a 10 µg/g), buena selectividad y buena exactitud y precisión (errores relativos de concentración de 0,5-1 % y coeficientes de variación 0,5-1 %). Es necesario puntualizar que si se necesita una mayor sensibilidad para determinar elementos metálicos en concentraciones por debajo de 1 µg/g se pueden utilizar sistemas de atomización distintos a la llama, como pueden ser los atomizadores electrotermostáticos, que utilizan un calentamiento por resistencia eléctrica, en lugar de una llama, para llevar a cabo la atomización. El atomizador de este tipo más habitual es el denominado horno de grafito que da lugar a la técnica conocida como **la espectroscopia de absorción atómica con horno de grafito**.

La última de las técnicas óptico espectroscópicas que vamos a comentar es la denominada **espectroscopia de fluorescencia molecular** que se caracteriza por su gran sensibilidad, ya que permite determinar especies moleculares en concentraciones de uno a tres ordenes de magnitud inferiores a las que se determinan mediante la técnica ya comentada de espectrofotometría de absorción molecular.

Como ya se ha visto, las moléculas en disolución pueden absorber radiación de la región UV/VIS, un proceso conocido como excitación. Las moléculas excitadas son inestables, por lo que después de la excitación, liberan rápidamente la energía absorbida en forma de calor, un proceso llamado desactivación. En ciertas ocasiones, sin embargo, la desactivación ocurre a través de la emisión de radiación electromagnética de la región UV/VIS. Este fenómeno, conocido como fluorescencia, depende de la naturaleza de la molécula, generalmente se trata de moléculas orgánicas que poseen anillos aromáticos en su estructura, y de su entorno químico. La medida de la intensidad de la radiación emitida de forma fluorescente constituye la base de la técnica denominada **espectroscopía de fluorescencia molecular**. Esta técnica se utiliza para el análisis cuantitativo, ya que dicha intensidad es directamente proporcional a la concentración de la especie fluorescente en disolución. Además, también es útil para el análisis cualitativo ya que cada tipo de molécula fluorescente, no solo absorbe radiación a unas longitudes de onda específicas, sino que también emite radiación solo a determinadas longitudes de onda características. Por lo tanto, en la espectroscopia de fluorescencia se generan dos espectros distintos que son únicos para cada especie fluorescente como se ilustra en la Figura 15 para el azul de metileno y la fluoresceína. Estos dos espectros son: un espectro de excitación donde se representa la intensidad de la radiación fluorescente a una determinada longitud de onda en función de la longitud de onda de excitación; y un espectro de emisión donde se representa la intensidad de la radiación fluorescente a una determinada longitud de onda de excitación en función de la longitud de onda de emisión.

Puesto que la emisión fluorescente es la combinación de dos procesos: absorción y emisión de radiación UV/VIS por moléculas en disolución, la instrumentación utilizada para su medida tiene los mismos componentes que los que se encuentran en los espectrofotómetros de absorción molecular (ver Figura 11).

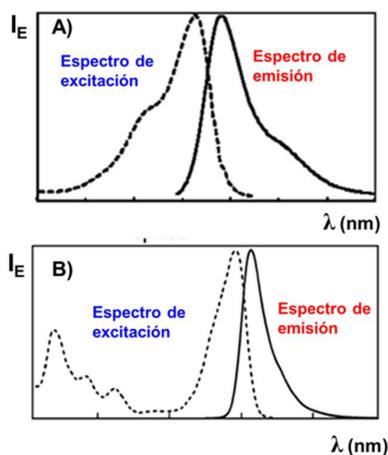


Figura 15. Espectros de excitación y de emisión fluorescente de: A) azul de metileno y B) fluoresceína

La Figura 16 muestra una configuración característica de estos componentes en un espectrofluorímetro típico. Como se puede ver, se necesita una fuente continua de radiación electromagnética de la región UV/VIS, que tiene que ser más intensa que las lámparas que se utilizan en las medidas de absorción, ya que la intensidad de la emisión fluorescente es directamente proporcional a la intensidad de la radiación de excitación, un sistema de selección de la longitud de onda a la que se quiere excitar al analito, un compartimento donde está situada la disolución de la muestra a analizar, un sistema de selección de la longitud de onda a la que se quiere medir la emisión fluorescente del analito, un detector de la radiación emitida y un dispositivo de lectura.

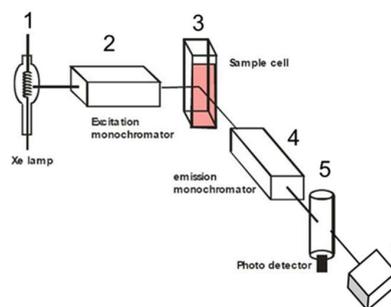


Figura 16. Esquema de un espectrofluorímetro. 1) Fuente de radiación, 2) sistema de selección de la longitud de onda de excitación, 3) compartimento para la muestra, 4) sistema de selección de la longitud de onda de emisión, 5) detector de radiación y 6) dispositivo de lectura

La **espectroscopía de fluorescencia molecular** se encuentra entre las técnicas analíticas más sensibles que se conocen y permite la determinación de analitos traza y ultratrazas; es decir en concentraciones del orden de 0,1 -100 ng/g en muestras muy variadas con una gran selectividad. Así, se puede aplicar para la determinación de especies inorgánicas, fundamentalmente iones metálicos por formación de complejos quelatos con reactivos orgánicos que presentan estructuras aromáticas, algunos ejemplos son la determinación de Al(III) formando complejo con el rojo de alizarina R, la determinación de Zn(II) con benzoína, la de Sn(IV) con flavanol y la de Al(III), Be(II), Zn(II), Li(I) y Mg(II), entre otros, con oxina. Sin embargo, su mayor campo de aplicación es a la determinación de especies orgánicas y bioquímicas que presentan fluorescencia intrínseca por tener en su estructura anillos aromáticos. En este sentido, el número de aplicaciones es impresionante, se ha descrito la determinación de más de 200 sustancias, incluyendo aminoácidos, proteínas, vitaminas, fármacos, pesticidas, drogas, esteroides, otros productos naturales, aditivos alimentarios, contaminantes, enzimas, coenzimas, etc. La determinación de estas sustancias fluorescentes es de interés en el campo medioambiental, farmacéutico, forense, alimentario, clínico, bioquímico, biológico, etc., campos donde la espectroscopia de fluorescencia es una herramienta particularmente valiosa por su elevada sensibilidad y selectividad.

Cabe mencionar para terminar esta sección la **espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)**, se emplea con profusión como técnica de identificación y elucidación estructural de moléculas orgánicas y biológicas, aunque actualmente existen estudios para llevar a cabo la posible aplicación de esta técnica al análisis de sólidos. La aplicación de la Transformada de Fourier ha supuesto la revolución definitiva en cuanto a rapidez y mejora de la relación señal/ruido en esta técnica. Así, la RMN multidimensional se ha convertido en una técnica con grandes posibilidades en la elucidación de estructuras de las moléculas complejas tales como polisacáridos, ADN y las interacciones de ciertas drogas con proteínas, etc. Quizás el mayor empleo de esta técnica sigue siendo en el área del diagnóstico clínico y la aplicación, in-vivo, de la concentración de fármacos en tejidos para estudiar su eficacia y metabolismo.

Por otro lado, la **espectroscopía infrarroja**, se lleva utilizando ampliamente para la elucidación e/o identificación de estructuras de compuestos tanto orgánicos como inorgánicos pero el desarrollo de amplias librerías de espectros ha incrementado el uso de la técnica al campo de la medicina y la bioquímica. Al igual que en el caso de la RMN, la incorporación de la Transformada de Fourier ha posibilitado la mejora de la relación señal/ruido y hoy por hoy, la mayoría de los equipos se comercializan como FTIR. Mención especial merece la espectroscopía de IR cercano (near infrared, NIR) que ha experimentado un impulso notable por la nueva instrumentación y las técnicas quimiométricas. De hecho, hoy en día la mayor parte de los sistemas comerciales de IR se suministran con Transformada de Fourier.

Finalmente, la **espectroscopía Raman** que no es una técnica basada en la absorción sino en la dispersión inelástica de la luz por las moléculas y que se relaciona con las transiciones vibracionales de las mismas, se ha empleado poco en los laboratorios analíticos. Las innovaciones se han dirigido hacia la mejora de la sensibilidad y precisión de las medidas y la dispersión Raman de intensificación superficial (surface-enhanced Raman scattering, SERS) ha encontrado importantes aplicaciones en la caracterización de sistemas biológicos (p.ej. cambios conformacionales de proteínas y ácidos nucleicos en líquidos y membranas) debido a que solo se necesitan pequeños volúmenes de muestra y no interfiere el agua.

Finalmente, hay que destacar el creciente interés en la aplicación de técnicas como el **dicroísmo circular** para el análisis conformacional (plegamiento, “protein folding”) de proteínas en solución dentro de las técnicas de absorción.

2. Métodos electroquímicos

Los métodos electroquímicos de análisis o métodos electroanalíticos son un grupo de métodos basados en la medida (señal analítica) de magnitudes eléctricas (potencial, corriente o carga) que se generan en una celda electroquímica, como consecuencia de procesos de electrodo (reacciones electro-

químicas) o por el transporte de corriente eléctrica en disoluciones de electrolitos. Existen variedad de métodos electroanalíticos pero, al igual que en el caso de los métodos ópticos, solo se mencionarán las tendencias más relevantes en cada una de las que se utilicen actualmente.

La Electroquímica Moderna se puede dividir en dos grandes apartados:

o **Electroquímica Iónica**, dedicada al estudio del transporte de especies cargadas en el seno de las disoluciones de electrolitos.

o **Electroquímica Electrónica**, dedicada al estudio de las transformaciones químicas que sufren las sustancias como consecuencias del intercambio de cargas, electrones, a través de la interfase entre un electrodo y la disolución en contacto con él (interfase electrodo/disolución).

La Electroquímica Electrónica es, sin ninguna duda, la parte más importante de la Electroquímica y a ella pertenecen tanto la Química Electroanalítica o Electroanálisis (estudio de la composición de una disolución en sus aspectos tanto cualitativos como cuantitativos) como la Electroquímica Analítica (caracterización de la disolución en sus aspectos más fundamentales).

Al igual que los métodos ópticos, la división de los métodos electroquímicos no resulta sencilla y se pueden aplicar diferentes criterios tales como la naturaleza de la medida, el porcentaje de transformación electrolítica de la sustancia a determinar, el régimen de difusión del proceso o el régimen de la señal eléctrica empleada. En la clasificación que se ha usado para este trabajo, los métodos electroanalíticos se dividirán entre los que estudian los fenómenos que tienen lugar en el seno de la disolución (**iónicos**) o los que estudian los procesos que ocurren en la interfase que existe entre la superficie del electrodo y la fina capa de disolución adyacente a estas superficies (**electrónicos o interfaciales**) como se recoge en la Figura 17.

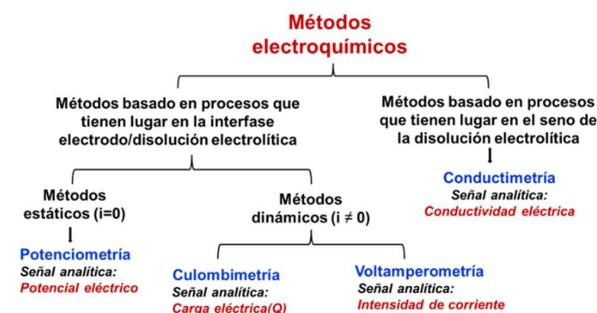


Figura 17. Clasificación general de los métodos electroanalíticos

La medida de la conductividad eléctrica de una disolución, que es proporcional a la concentración total de iones disueltos, da lugar a la técnica electroanalítica conocida como **conductimetría** que es la técnica más importante de los métodos del seno de la disolución (Figura 17). Algunas de sus aplicaciones son el control de la salinidad en aguas naturales y la determinación del

contenido iónico total en aguas para uso industrial. Sin embargo, la Figura 17 muestra que los métodos electroquímicos más numerosos son los interfaciales o electródicos. Dentro de los **electródicos**, estos pueden ser estáticos o dinámicos, en función de las condiciones de operación, es decir de que las celdas electroquímicas donde se mide operen en ausencia o en presencia de corriente. En los métodos estáticos no pasa corriente alguna entre los electrodos, de manera que la concentración del analito en la celda electroquímica permanece constante durante la medida. La **potenciometría** que mide el potencial eléctrico de la celda en estas condiciones es el método estático más importante y se comentará brevemente más adelante.

Por otro lado, los métodos interfaciales dinámicos, en los que el paso de corriente eléctrica por la celda juega un papel fundamental, son los más numerosos y pueden ser de diferentes tipos según que se controle el potencial de la celda o la intensidad de corriente mientras se llevan a cabo las medidas de otras magnitudes eléctricas. Así, controlando el potencial de la celda se puede medir la carga eléctrica o la intensidad de corriente. En el primer caso tenemos la técnica conocida como **culombimetría**, donde se mide la cantidad de carga eléctrica necesaria para oxidar o reducir por completo al analito; y en el segundo caso tenemos todo un conjunto de técnicas denominadas **voltamperométricas** en las que se mide la intensidad de corriente en función del potencial aplicado.

En **potenciometría** se mide el potencial de una celda electroquímica formada por un electrodo de referencia cuyo potencial es conocido y permanece constante y un electrodo indicador o de trabajo cuyo potencial depende de la concentración del analito. Para medir la diferencia de potencial entre ambos electrodos se utiliza un potenciómetro a través del cual no pasa corriente significativa. Por tanto, la instrumentación es muy sencilla. En la Figura 18 se muestra una celda electroquímica potenciometrica típica.

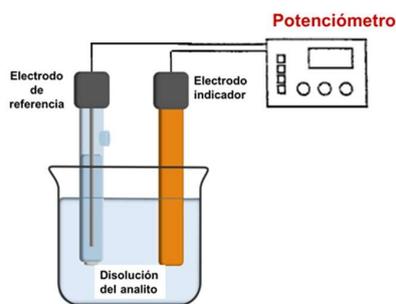


Figura 18. Celda electroquímica para potenciometría

Existen dos tipos de electrodos indicadores: metálicos y de membrana. Los metálicos miden potenciales que se generan como consecuencia de una reacción de oxidación/reducción en la superficie del electrodo. En cambio, en los electrodos de

membrana también denominados electrodos selectivos de iones, el potencial observado es un tipo de potencial de unión que se desarrolla en una membrana presente en el electrodo que separa una disolución del analito interna de referencia de la disolución del analito en la celda.

En la actualidad, los electrodos indicadores más utilizados en la técnica potenciometrica son los electrodos selectivos de iones que pueden ser de diferentes tipos según la composición física o química de la membrana. De manera que se pueden clasificar de acuerdo con la naturaleza física de la membrana en dos grandes grupos:

- Electrodos de membrana sólida: cristalina p.ej., la membrana de trifluoruro de lantano dopada con europio para la determinación de ión fluoruro; o no-cristalina, p.ej. la membrana de vidrio silicatado para la determinación de protones (electrodo de pH, el más ampliamente utilizado hoy en día).

En la Figura 19 se representa un esquema del electrodo selectivo para la determinación de fluoruros.

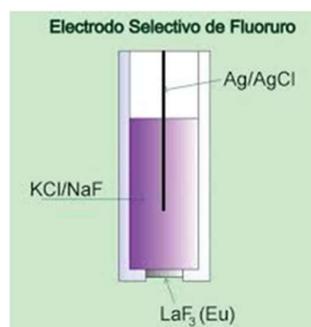


Figura 19. Esquema de un electrodo selectivo para el ion fluoruro

- Electrodos de membrana líquida p.ej., un líquido inmovilizado en un polímero rígido como cloruro de polivinilo para la determinación de ión calcio y nitratos.

En la actualidad, existen electodos selectivos comerciales para diferentes iones: H^+ , Cd^{2+} , Pb^{2+} , SCN^- , F^- , Cl^- , Br^- , I^- , S^{2-} , Cu^{2+} , SCN^- , Ca^{2+} , K^+ y Li^+ , entre otros, que se utilizan para su determinación potenciometrica a nivel de trazas en muestras de interés en diferentes campos, fundamentalmente para agricultura la determinación de nitrato, potasio, calcio y cloruro en suelos; en medio ambiente para la determinación de cianuro, fluoruro y sulfuro en aguas naturales; en alimentación para la determinación de nitrato y nitrito en productos cárnicos, cloruros y fluoruros en bebidas, calcio en leche y potasio en jugo de frutas, y en clínica para la determinación de calcio, potasio, cloruro, sódio y pH en fluidos biológicos (suero, plasma, sangre, orina).

Además, el diseño de nuevos electodos selectivos (“ion selective electrodes”, ISE) continúa siendo una importante área de investigación tanto en el desarrollo de nuevos materiales y diseños como en estudios metodológicos (procedimientos de medida, característica de las respuestas) y en la miniaturización.

En concreto se están investigando membranas conteniendo nuevos reactivos de origen generalmente sintético como los éteres corona o ligandos de cadena abierta muy selectivos para un determinado ión y más recientemente membranas de polímeros impresos (“molecular imprinted polymers”, MIPs). Estos diseños confieren selectividad a la técnica puesto que la membrana contiene un molde específico para cada analito. Asimismo, existe un gran interés en el desarrollo de “biosensores potenciométricos enzimáticos” (donde en la superficie del sensor se retiene un enzima que transforma el analito en una especie detectable por el electrodo) empleando nanopartículas de oro como la Figura 20 o inmunoquímicos para el análisis de biomoléculas, como proteínas o DNA.

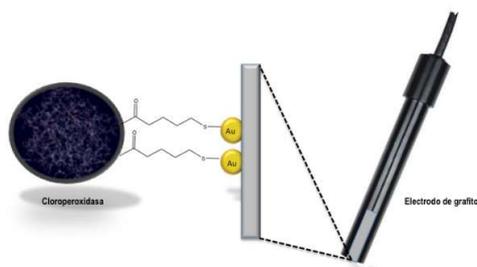


Figura 20. Ejemplo de un biosensor potenciométrico enzimático (donde en la superficie del sensor se retiene un enzima que transforma el analito en una especie detectable por el electrodo) empleando nanopartículas de oro

Las técnicas **voltamperométricas**, en las que la información se obtiene a partir de la medida de una intensidad de corriente en función del potencial aplicado a la celda para que tenga lugar la reducción u oxidación del analito sobre un electrodo denominado electrodo de trabajo, siguen ocupando una posición muy predominante. De manera general, podemos distinguir tres grandes grupos de técnicas dependiendo de cómo se genere la señal medida:

- En régimen de difusión estacionario (con agitación de la disolución de modo que el transporte de materia hacia y desde el electrodo se produzca solo por convección excepto en una fina capa alrededor del electrodo, capa límite de difusión, donde tiene lugar la difusión).
- En régimen de difusión no estacionario (sin agitación, de modo que el transporte de materia hacia y desde el electrodo se produce exclusivamente por difusión).
- En régimen de difusión pseudoestacionario (cuando se utilizan como electrodos de trabajo los electrodos de gota de mercurio).

La voltamperometría en régimen de difusión pseudoestacionario (en sus diferentes modalidades de electrodo de gota de mercurio, estático o colgante) que se denomina polarografía, fue la primera técnica voltamperométrica desarrollada por el químico checo J. Heyrovsky en 1925 pero en la actualidad se emplea menos por la toxicidad del mercurio. Se están desarrollando electrodos de trabajo alternativos al electrodo de gotas de mercurio. Estos electrodos tienen que cumplir una serie

de características, como son: ser microelectrodos, estar hechos de un material conductor o semiconductor y ser inertes química y electro-químicamente. Entre ellos destacan los electrodos de disco que consisten como se ilustra en la Figura 21 de un disco de pequeñas dimensiones empotrado en la parte inferior de un cilindro de un material aislante como el teflón. El disco puede ser de diferentes materiales, oro, platino, pasta de carbono, carbono pirolítico, carbono vítreo, grafito sobre soporte de caucho de silicona, etc.

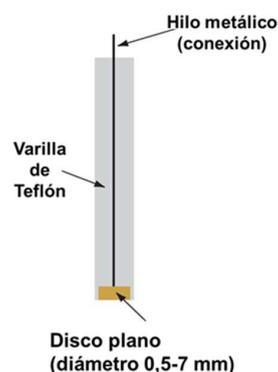


Figura 21. Esquema de un electrodo de disco

En este sentido, uno de los grandes campos de la investigación electroanalítica está centrado en el desarrollo de ultra microelectrodos (electrodos de tamaño similar al del espesor de la capa límite de difusión) y ha abierto nuevas posibilidades en el uso de las técnicas voltamperométricas. Este tipo de electrodos está llamado a tener un papel importante en el futuro en campos tan importantes como los estudios *in vivo* de especies biológicas. Además, se ha de destacar qué debido a la reducida superficie, en los tratamientos de caída óhmica los efectos capacitivos son menores que en los microelectrodos usuales y esto permite su uso en medios poco polares (de constante dieléctrica muy baja).

En esta parte hemos de destacar que la selectividad de muchos de los dispositivos electroanalíticos se ha visto significativamente mejorada por la combinación con sistemas de reconocimiento biológico como son los anticuerpos. Dado que los ejemplos más palpables de especificidad molecular se encuentran en el mundo biológico, tales como las interacciones enzima-sustrato y antígeno-anticuerpo, el inmunoanálisis aprovecha este último tipo de reacciones para desarrollar métodos de determinación muy específicos empleando técnicas analíticas instrumentales para la detección y el seguimiento de este tipo de reacciones.

En cuanto a la instrumentación utilizada en las técnicas voltamperométricas, la Figura 22 muestra una celda voltamperométrica típica formada por un sistema de tres electrodos sumergidos en una disolución que contiene al analito y también un exceso de un electrolito no reactivo (electrolito

soporte). Los tres electrodos son: el electrodo de trabajo (microelectrodo) cuyo potencial cambia con el tiempo, el electrodo de referencia cuyo potencial permanece constante durante la medida y un electrodo auxiliar de Pt que sirve simplemente para conducir la corriente desde la fuente (generador del potencial) a través de la disolución al electrodo de trabajo. Los terminales de los tres electrodos están conectados a un potenciostato: instrumento que aplica un potencial al electrodo de trabajo (frente al electrodo de referencia) y mide la corriente resultante.

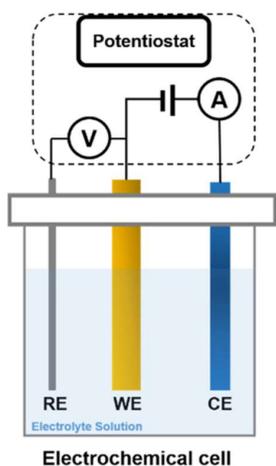


Figura 22. Esquema de una celda voltamperométrica

Las técnicas de voltamperometría se clasifican según la forma en que se aplica el barrido de potencial y el momento en que se mide la corriente. Se distinguen dos grupos principales: técnicas de barrido lineal de potencial y técnicas de barrido escalonado.

La **voltamperometría de barrido lineal** es la más sencilla y la más clásica y se remonta a la polarografía. En esta técnica se aplica un potencial que aumenta linealmente en un intervalo de tiempo como señal de excitación, mientras se registran los cambios en la corriente. La gráfica de intensidad de corriente frente al potencial aplicado (voltamperograma) presenta un pico de corriente máxima cuya altura es directamente proporcional a la concentración del analito y por lo tanto sirve para el análisis cuantitativo. En la **voltamperometría cíclica** la dirección de la aplicación del potencial se invierte durante la imposición de un barrido lineal en uno o varios ciclos. Esta técnica representa una herramienta analítica muy útil en el estudio cualitativo y detallado de los procesos electroquímicos (estudios de reversibilidad de reacciones y mecanismos de reacciones redox); sin embargo, se puede emplear también para el análisis cuantitativo. En la Figura 23 aparece recogido un voltamperograma cíclico, modelo de los que se obtienen con los parámetros que los caracterizan.

En las **técnicas de barrido escalonado de potencial**, el potencial eléctrico se incrementa gradualmente en una serie discreta de pulsos simétricos; según la forma de los pulsos tenemos diferentes técnicas: **voltamperometría de pulso normal**, **voltamperometría diferencial de pulso** y **voltamperometría de onda cuadrada**. Estas técnicas son herramientas que se utilizan ampliamente para el análisis químico cuantitativo de una gran variedad de muestras, entre ellas medioambientales, clínicas y farmacéuticas o gasolina, ya que presentan mejor sensibilidad que las técnicas de barrido lineal.

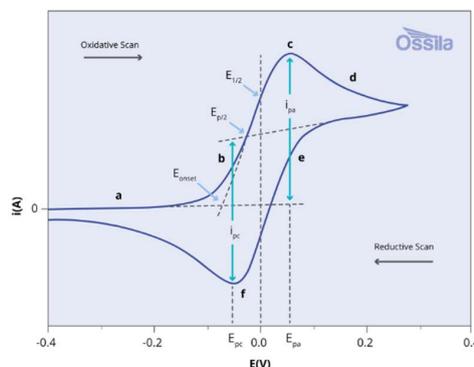


Figura 23. Voltamperograma cíclico típico representado por un diagrama de corriente frente a potencial en forma de "pato" o "alas de pato", que muestra un pico anódico (oxidación) y un pico catódico (reducción) separados por un pequeño voltaje

3. Otros métodos

Dentro de la variedad de métodos instrumentales existentes, hemos incluido la tercera clasificación de otros métodos donde se agrupan metodologías basadas en principios físico-químicos distintos a los mencionados hasta ahora. En este grupo se incluirían los métodos cinéticos, radioquímicos, térmicos y basados en Espectrometría de Masas, como se recoge en la Figura 24.



Figura 24. Métodos analíticos instrumentales, en particular los relativos a otros métodos con el tipo de medida que abordan

De todos ellos cabe destacar la espectrometría de masas por su amplio y creciente campo de aplicación tanto en el ámbito del análisis ambiental como en de las biomoléculas. Por ello, dedicaremos una sección más extensa a este tipo de métodos analíticos.

• **Espectrometría de iones o espectrometría de masas**

Los espectros de masas se obtienen por conversión de los componentes de una muestra en iones gaseosos que se mueven rápidamente en el vacío y se separan en función de su relación masa/carga. La espectrometría de masas (MS) es probablemente de entre todas las herramientas analíticas al alcance del científico, la que tiene hoy por hoy mayor campo de aplicación puesto que permite suministrar información sobre la composición cualitativa y cuantitativa de muestras complejas, las estructuras de una amplia variedad de especies moleculares de diversos pesos moleculares y las relaciones isotópicas de los átomos en las muestras y la estructura y composición de superficies sólidas. La espectrometría de masas ha experimentado una evolución espectacular en los últimos años tanto en el análisis elemental inorgánico como en el análisis de moléculas orgánicas. Por tanto, diferenciaremos dentro de esta sección la evolución de las técnicas de masas “orgánicas” e “inorgánicas”.

- *Espectrometría de Masas inorgánica*: el gran éxito que han experimentado ciertas fuentes de ionización como el plasma de acoplamiento inductivo (ICP masas) empleando un analizador de masas como sistema de detección ha hecho que esta técnica (ICP-MS) (relativamente joven, de principios de los 80) sea quizás la más ampliamente empleada para análisis elemental inorgánico fundamentalmente de muestras en disolución. La técnica se basa en el empleo de un plasma (ICP) como sistema de atomización e ionización completa de los componentes de la muestra generando iones monopositivos (generalmente) que sirven como “huella dactilar” de la propia muestra.

Un equipo de ICP-MS típico está constituido por la fuente de ionización (un ICP) y el espectrómetro o analizador de masas (normalmente un cuadrupolo) unidos entre sí a través de la “interfase” que permite el paso de iones generados en el ICP hasta el alto vacío del cuadrupolo. Realmente su principio de operación es similar al ICP con detección óptica (ICP-OES) donde la muestra a analizar, usualmente en forma disuelta, se introduce gracias a un nebulizador en el canal central de la antorcha del plasma, en forma de un fino aerosol.

La temperatura allí es de 5000-7000 K, de modo que el aerosol se desolvata y vaporiza, permitiendo la atomización e ionización final de la muestra en sus elementos constitutivos. Una pequeña fracción de esos iones monopositivos formados es extraída por la “interfase” al reducirse drásticamente la presión a unos pocos Torr en dicha región. Finalmente, los iones extraídos son transportados hasta el analizador de masas (un filtro cuadrupolo) que opera a unos 10^{-5} Torr. Allí los iones se separan entre sí y se seleccionan los iones buscados (según su relación m/z) de modo que solo esos iones, en un instante dado, alcanzan el detector originando una cierta corriente o señal

analítica (se mide en “cuentas” por segundo, es decir, el no. de iones deseados, M^+ , que inciden en el detector por segundo). Así pues, el cuadrupolo actúa como lo hace un monocromador para separar fotones entre sí (solo que ahora se separan los iones).

El espectro de masas, cuentas·seg⁻¹ frente a m/z obtenido, proporciona la información analítica requerida: el valor de m/z donde aparece un pico nos da la información analítica, mientras que el área de dicho pico es una medida de la concentración del isótopo medido (el elemento buscado está directamente relacionado con dicho isótopo). Un esquema de los componentes básicos de un equipo de ICP-MS se recogen en la Figura 25.

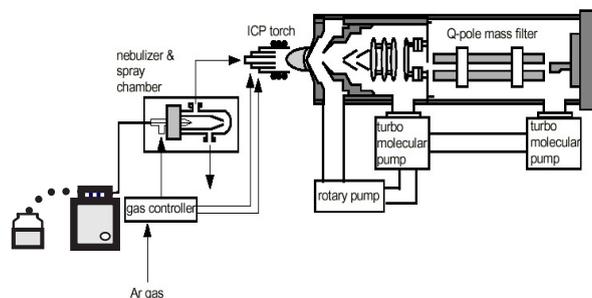


Figura 25. Componentes generales de un equipo de ICP-MS

Las características analíticas de esta técnica en términos de sensibilidad, selectividad, precisión y capacidad de medida de relaciones isotópicas la hacen extremadamente atractiva para llevar a cabo análisis tanto de muestras medioambientales como biológicas o de interés clínico. El ICP-MS además de ser una técnica ideal para el análisis de trazas y ultratrazas en muestras en disolución, su empleo en combinación con sistemas como la ablación láser (“laser ablation” ICP-MS, LA-ICP-MS) permite llevar a cabo la determinación de metales y metaloides en muestras sólidas sin tener que llevar a cabo la puesta en disolución de la misma.

- *Espectrometría de Masas orgánica*: si la espectrometría de masas inorgánica ha experimentado un apogeo sin igual desde la introducción del ICP masas como fuente de ionización, algo similar le ha ocurrido a la espectrometría de masas orgánicas que aunque existe desde antes de la década de los 60, experimentó una “revolución” desde la introducción de dos fuentes de ionización suave para macro-biomoléculas: el electrospray (ESI) y la ionización-desorción asistida por matriz (MALDI).

El desarrollo de ambas fuentes llevó a que dos químicos analíticos, J. Fenn y K. Tanaka, compartieran la parte del premio Nobel de Química en el año 2002 asociada al desarrollo de un nuevo método para análisis espectrométrico de masas, puesto que abrió una nueva dimensión al análisis bioquímico de grandes biomoléculas como proteínas o fragmentos de ADN o ARN. Aunque los principios de funcionamiento de ambas técnicas son bastante distintos, la información que proporcionan

es similar. El ESI se forma por la aplicación de una diferencia de potencial (de unos 3000 V) a través de un capilar metálico a través del cual fluye la muestra a unos pocos microlitros por minuto. A través de este sistema se generan micro-gotas con alta densidad de carga formadas por las especies presentes en disolución como se muestra en la Figura 26.

Se puede decir que el ESI es el sistema de ionización más suave que existe y, en principio, no cambia la naturaleza de las moléculas presentes en disolución. Los espectros de masas que se obtienen con este tipo de instrumentación reflejan, por tanto, la composición de la muestra. Es importante destacar que el sistema ESI proporciona, en general, especies multicargadas y el peso molecular de las mismas se conoce multiplicando la masa por la carga correspondiente.

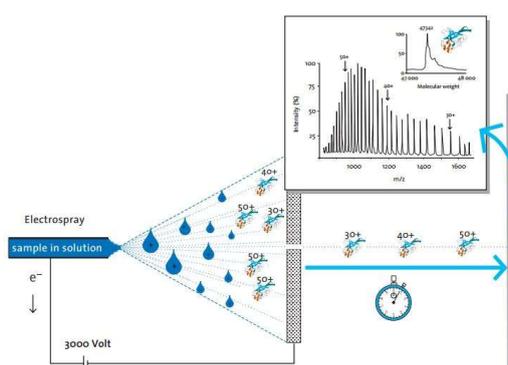


Figura 26. Principio de funcionamiento del electrospray combinado con un analizador de masas (ESI-MS) y espectro multicargado de una proteína obtenido con este sistema

Respecto a la otra técnica, el MALDI, el mecanismo de ionización es ligeramente diferente. En este caso, la muestra co-cristaliza junto con la matriz seleccionada en una placa metálica o polimérica. A continuación, la radiación del láser produce la ablación-ionización de la matriz y del analito y la ionización de este último se produce a través de procesos de transferencia de carga. Hay que destacar que en MALDI-MS los espectros de masas son relativamente más sencillos puesto que proporciona especies mono-cargadas e incluso es posible ionizar proteínas intactas de alto peso molecular.

Para finalizar esta sección, destacar que las técnicas convencionales de MS como el Impacto Electrónico en conjunción con la Cromatografía de Gases (GC-MS) es hoy en día una herramienta de uso rutinario en laboratorios de contaminación medioambiental y la investigación que se está llevando a cabo es más a nivel de las aplicaciones que a nivel fundamental sobre la técnica en sí misma, aunque hay que destacar algunas aplicaciones novedosas.

Finalmente, dentro de la clasificación de otros métodos también se encuentra la Espectrometría de Electrones (no recogida en la Figura 24 por originar información estructural más que cuantitativa), y donde la señal producida por excitación

de la materia es un haz de electrones y se mide la potencia de ese haz de electrones en función de la energía de los mismos. La excitación del analito se lleva a cabo por irradiación de la muestra con: i) un haz de rayos X, ii) una radiación ultravioleta de onda corta o iii) con electrones. Dependiendo de cómo se realice tendremos una técnica u otra. A pesar de que los principios básicos de la espectroscopía de electrones se encuentran bien establecidos desde principios de siglo, la aplicación generalizada de estas técnicas para resolver problemas analíticos no ha tenido lugar hasta hace relativamente poco tiempo debido fundamentalmente a la ausencia de tecnología apropiada para llevar a cabo las medidas espectrales con alta resolución de energía de electrones. Por esta razón, solo dedicaremos una breve reseña a este tipo de técnicas que poseen un futuro muy prometedor especialmente en el análisis de superficies.

Se pueden diferenciar al menos, tres tipos de espectroscopía de electrones para el análisis químico: espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (X-ray Photoelectron Spectroscopy, XPS) también conocida como ESCA (Electron Spectroscopy for Chemical Analysis), la espectroscopía de electrones Auger (Auger Electron Spectroscopy, AES) y la Espectroscopía Fotoelectrónica (UPS).

II.2.B. Métodos de separación: cromatografía y electroforesis

Aunque, como se mencionó anteriormente, se trata de métodos que se enmarcarían en aquellos destinados a la preparación de las muestras previamente a la determinación analítica, espectroscópica o electroquímica, dada la elevada importancia de estas técnicas en el proceso analítico global, se dedicará a ellas una parte específica de este artículo.

Son muchos los fenómenos físicos o físico-químicos que pueden utilizarse para llevar a cabo la separación de mezclas de diferentes especies químicas y así clasificar las distintas técnicas analíticas de separación. La clasificación más general es entre **técnicas cromatográficas** y **no-cromatográficas** según dichas técnicas posean un sistema de detección y determinación de forma continua a la separación (técnicas cromatográficas) o que los sistemas de detección y determinación se encuentren físicamente separados del sistema de separación (no-cromatográficas).

1. Los métodos cromatográficos

La cromatografía es una técnica o método físico de separación excepcionalmente versátil que, en una o varias de sus formas, es usada por casi todos los químicos en investigación. Entre los métodos de análisis modernos ocupa un lugar destacado debido a su facilidad para la separación, identificación y cuantificación de diversas especies químicas, ya sea por sí sola o asociada a otras técnicas instrumentales de análisis como, por ejemplo, la espectrofotometría o la espectrometría de masas.

Históricamente la cromatografía tiene sus orígenes cuando el botánico ruso M.S. Tswett (1872-1919) estableció en 1906, las ventajas de la técnica, adoptó la terminología y definió los procesos experimentales básicos para ella. Por lo tanto, se lo considera como el padre de la cromatografía. Este autor publicó dos trabajos describiendo sus experiencias en la separación de los componentes de extractos de hojas y de yema de huevo, para lo cual usó columnas de vidrio rellenas con varios sólidos finamente divididos y arrastró los componentes con éter de petróleo. Como él separó compuestos coloreados (pigmentos) denominó a la técnica “cromatografía” ya que este término deriva de las palabras griegas “chrom” (color) y “graphie” (escribir): escribir en colores. Sin embargo, el proceso no depende de que los compuestos a separar posean color, pero sí de que puedan colorearse a través de una reacción química para poder visualizar su ubicación una vez separados.

La cromatografía es un método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas, la cual tiene aplicación en todas las ramas de la ciencia. Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes. Puede cumplir dos funciones básicas que no se excluyen mutuamente:

- Separar los componentes de la mezcla, para obtenerlos más puros y que puedan ser usados posteriormente (etapa final de muchas síntesis).
- Medir la proporción de los componentes de la mezcla (finalidad analítica). En este caso, las cantidades de material empleadas son pequeñas.

La separación se debe a la influencia de dos efectos contrapuestos:

- a) Retención: efecto producido sobre los componentes de la mezcla por una fase estacionaria, que puede ser un sólido o un líquido anclado a un soporte sólido.
- b) Desplazamiento: efecto ejercido sobre los componentes de la mezcla por una fase móvil, que puede ser un líquido, un gas o un fluido supercrítico.

El fenómeno de migración de los componentes de una muestra impulsados por la fase móvil, a lo largo de la fase estacionaria, se denomina elución. La mezcla a separar se deposita sobre la fase estacionaria, mientras que la móvil atraviesa el sistema arrastrando los componentes de la misma, los cuales se desplazan a distintas velocidades dependiendo de la magnitud de las interacciones relativas de dichos componentes con ambas fases. La fase móvil y la estacionaria se eligen de manera que los componentes de la muestra se distribuyan de manera diferente entre ambas. Aquellos componentes que son retenidos fuertemente por la fase estacionaria, se mueven lentamente con el flujo de la fase móvil. Por el contrario, los componentes que se unen débilmente a la fase estacionaria se mueven con rapidez junto con la fase móvil.

Como consecuencia de esta movilidad diferente los componentes se separan en bandas o picos que eluyen a

diferentes tiempos y que pueden analizarse cualitativamente y/o cuantitativamente. Un esquema general del funcionamiento de un sistema cromatográfico se muestra en la Figura 27.

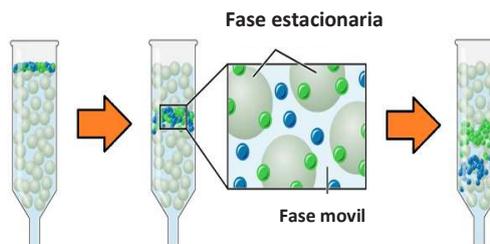


Figura 27. Esquema general de la retención cromatográfica sobre la fase estacionaria

En la cromatografía desarrollada en columna, el área debajo de un pico presentado por un componente particular de la muestra analizada es proporcional a la concentración de dicho componente. Se debe elaborar una curva de calibrado a partir de varias disoluciones de patrones de identidad y concentración exactamente conocidas. Posteriormente, por comparación del área del pico presentado por el compuesto desconocido con el área del pico del patrón de identidad y concentración conocidas, podemos determinar la identidad y concentración del compuesto en cuestión. El siguiente gráfico (Figura 28) muestra un ejemplo general de un pico cromatográfico obtenido por cromatografía en columna. En el mismo se pueden visualizar la información que se obtiene del cromatograma (tiempo de retención, anchura en la base, anchura a la semialtura, altura de pico).

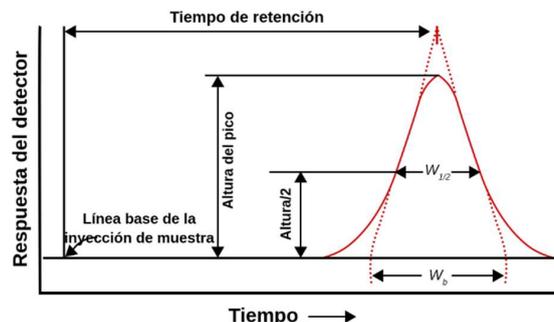


Figura 28. Ejemplo de elución cromatográfica en columna con los distintos parámetros a tener en cuenta: tiempo de retención, altura del pico y anchura en la base

Dependiendo del tipo de fase móvil y naturaleza del analito que se pretenda analizar, tenemos **cromatografía de líquidos** (cuando la fase es líquida) y **de gases** (cuando es gaseosa). Según el tipo de aplicación que se esté llevando a cabo, se puede utilizar una o la otra. La **cromatografía de gases** es probablemente la técnica de más amplia utilización; ninguna técnica analítica puede ofrecer su capacidad de separación o su sensibilidad a la hora de analizar compuestos volátiles.

Por otra parte, el hecho de que con esta técnica las mezclas sean separadas en fase gaseosa, establece los límites de su utilización, que estarán marcados fundamentalmente por la estabilidad térmica de los compuestos a separar. Por lo general, la utilización de la cromatografía de gases está restringida a la separación de compuestos con un peso molecular menor de 1000 una 8unidad de masa atómica) a una temperatura máxima de trabajo de aproximadamente 400°C; dentro de estos límites, como ya se ha mencionado, la única limitación existente será la estabilidad térmica de la muestra.

Para realizar una separación mediante cromatografía de gases, se inyecta una pequeña cantidad de la muestra a separar en una corriente de un gas inerte a elevada temperatura; esta corriente de gas, atraviesa una columna cromatográfica que separará los componentes de la mezcla por medio de un mecanismo de partición (cromatografía gas líquido), de adsorción (cromatografía gas sólido) o, en muchos casos, por medio de una mezcla de ambos. Los componentes separados, emergerán de la columna a intervalos discretos y pasarán a través de algún sistema de detección adecuado. El esquema general de un equipo de cromatografía de gases se muestra en la Figura 29.

Los gases portadores utilizados en cromatografía no afectan, en principio, a la separación ya que no tienen ninguna influencia sobre los procesos de sorción-desorción o de partición que se producen en la columna, por lo que no afectan a la selectividad de ésta. Al margen del efecto que la naturaleza del gas portador puede ejercer sobre la “altura de plato”, la elección de uno u otro tipo de gas, estará determinada fundamentalmente por el sistema de detección utilizado. Como fuentes de gas portador se suelen utilizar cilindros de gas comprimido de elevada pureza, capaces de suministrar una presión de gas adecuada y constante. El horno de un cromatógrafo de gases, tiene como misión el mantener la columna termostatazada a una temperatura fijada con gran precisión (dentro de unos límites de $\pm 1^\circ\text{C}$); por otro lado, es necesario que el control de termostatazación del horno permita incrementar la temperatura de éste a una velocidad prefijada y constante (para trabajar con técnicas de temperatura programada).

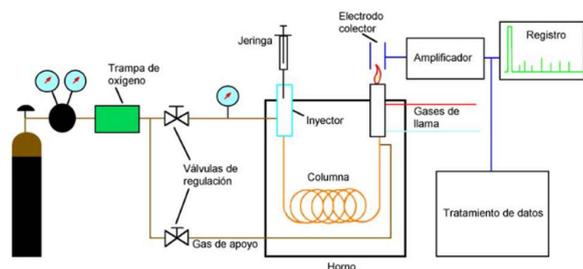


Figura 29. Esquema de los componentes generales de un cromatógrafo de gases

Para la inyección de la muestra, se emplean varios dispositivos. En esencia, los dispositivos de inyección de muestras para cromatografía de gases tienen la misión de vaporizar la muestra a analizar e incorporarla a la corriente de gas portador que se dirige hacia la columna. Básicamente, un inyector está formado por un bloque metálico, buen conductor del calor, provisto de un sistema de calentamiento, un termostato capaz de mantener su temperatura constante y un aislamiento térmico adecuado; en el interior de este horno, se encuentra alojado el sistema de inyección (Figura 29). En este, el gas portador, previamente calentado, pasa de forma continua por el sistema; la muestra es inyectada en el interior de la cámara, por medio de una microjeringa de precisión, a través de un diafragma perforable (septum) con capacidad de autosellado en el momento en que se retira la aguja. La muestra, una vez vaporizada, es arrastrada rápidamente por la corriente de gas portador en dirección a la columna.

Al igual que sucede en todas las técnicas cromatográficas, la columna es el corazón del cromatógrafo de gases. Es necesario tener siempre presente que la columna es el auténtico elemento de separación de los componentes de la muestra; así, una mala elección de la columna, una columna deteriorada o unas condiciones de trabajo inadecuadas, nunca permitirán obtener buenos resultados, aunque se disponga del mejor equipo en el resto del cromatógrafo, siendo además las causas citadas las responsables de la inmensa mayoría de los problemas que se encuentran a la hora de realizar un análisis por cromatografía de gases.

Una columna para cromatografía de gases, está formada por un tubo, que puede ser de diversos materiales (preferiblemente inertes), dentro del cual se encuentra la fase estacionaria. Esta puede ser un sólido activo (cromatografía gas sólido), o con mayor frecuencia un líquido depositado sobre las partículas de un sólido portador (columnas empaquetadas o de relleno) o sobre las propias paredes del tubo (columnas tubulares abiertas). La fase estacionaria tiene en cromatografía de gases un papel fundamental, ya que la fase móvil es cromatográficamente inerte y las separaciones son debidas exclusivamente a las interacciones específicas que se dan entre los componentes de la muestra y la fase estacionaria. La suma de todas las interacciones entre un soluto y una fase estacionaria es una medida de la “polaridad” de la fase respecto al soluto, que marca las características generales de retención, mientras que la magnitud de cada uno de los tipos de interacciones particulares marcará la selectividad de la fase estacionaria, de gran importancia ya que puede permitir separar en una fase estacionaria concreta solutos de igual polaridad. Como ejemplo, la Figura 30 muestra la separación de hidrocarburos de diferente longitud en muestra de diésel y de aceite de motor en una columna de cromatografía de gases.

Una vez que los componentes de la muestra han sido separados por la columna, se hace preciso el disponer a la salida de ésta de un sistema de detección, capaz de señalar la elución

de un componente de la muestra y ofrecer, al mismo tiempo, una señal proporcional a la cantidad de substancia que pasa a través de él.

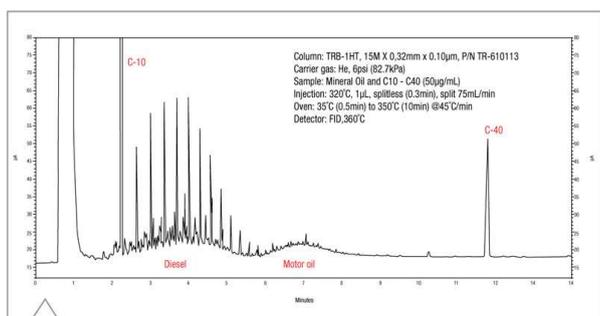


Figura 30. Separación de hidrocarburos mediante cromatografía de gases en una muestra de combustible diésel y aceite de motor

Los detectores utilizados en cromatografía de gases son de tipo diferencial, no ofrecen señal cuando pasa por ellos solamente el gas portador y responden ante alguna propiedad que pueda variar cuando éste se encuentra mezclado con alguna substancia eluida de la columna. Los detectores usados en cromatografía de gases, pueden dividirse de forma genérica en detectores universales y detectores específicos; los primeros ofrecen la ventaja de responder prácticamente ante cualquier compuesto que pueda eluir de la columna, no obstante, esta misma propiedad puede convertirse en un serio inconveniente cuando se procede al análisis de mezclas muy complejas; en este último caso, la utilización de detectores específicos resulta muy ventajosa ya que, al responder únicamente frente a un grupo limitado de compuestos, los cromatogramas que ofrecen resultan muy simplificados.

Una innovación reciente en el campo de la cromatografía de gases es el empleo de cromatografía de alta velocidad, utilizando capilares microempaquetados y columnas multicapilares con gradientes de temperatura muy rápidos que permiten llevar a cabo separaciones en segundos sin pérdida de resolución.

La **cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)**, es la más empleada, En un principio, la cromatografía de líquidos se realizaba en columnas de vidrio con diámetros de 1 a 5 cm y longitudes de 50 a 500 cm. En este tipo de columnas realizó M.S. Tswett sus trabajos originales. Para asegurar unos caudales razonables, el diámetro de las partículas de la fase estacionaria sólida por lo general era de 150 a 200 µm. Incluso así, los caudales eran bajos, llegando a unas pocas décimas de mililitro por minuto. En consecuencia, los tiempos de separación eran largos -a menudo de varias horas-. En las primeras etapas del desarrollo de la cromatografía de líquidos, los científicos se dieron cuenta de que se podían conseguir grandes aumentos en la eficacia de la columna disminuyendo el tamaño de las partículas de los rellenos. Sin embargo, no fue sino hasta finales de los años sesenta cuando se desarrolló la tecnología adecuada

para producir y utilizar rellenos de tamaño de partícula del orden de los 3 o 10 µm. Esta tecnología requiere una instrumentación sofisticada, que contrasta con las simples columnas de vidrio de la cromatografía de líquidos clásica, así como complejos sistemas de bombeo. En la Figura 31 se muestra el esquema general de un cromatógrafo de líquidos.

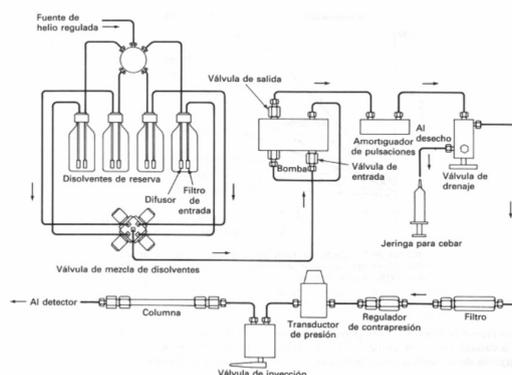


Figura 31. Esquema general de un cromatógrafo de líquidos con los distintos componentes: fase móvil, bomba, inyector, columna, detector y sistema de adquisición de datos

Respecto a los componentes del mismo que aparecen en dicha figura, un aparato moderno de HPLC se equipa con uno o más recipientes de vidrio o de acero inoxidable, cada uno de los cuales contiene unos 500 mL de un disolvente. Los recipientes a menudo se equipan con un sistema para eliminar los gases disueltos –en general oxígeno y nitrógeno– que interfieren formando burbujas en los sistemas de detección. Un desgasificador puede consistir en un sistema de bombeo por vacío, un sistema de destilación, dispositivos para calentar y agitar los disolventes o, como se muestra en la Figura 31, sistemas de difusión que permiten arrastrar los gases disueltos fuera de la solución mediante finas burbujas de un gas inerte de baja solubilidad. Con frecuencia estos sistemas también contienen un dispositivo para la filtración del polvo y de las partículas sólidas en suspensión de los disolventes. No es necesario que los desgasificadores y los filtros sean partes integrantes de los sistemas de HPLC como se muestra en la Figura 31. Por ejemplo, una forma conveniente de tratar los disolventes antes de introducirlos en el recipiente, consiste en filtrarlos mediante el vacío a través de un filtro de poro muy pequeño. Este tratamiento elimina los gases además de la materia en suspensión.

Una separación que utiliza un solo disolvente de composición constante se denomina una elución isocrática. Con frecuencia, la eficiencia de la separación se aumenta notablemente por una elución con gradiente. En este caso se utilizan dos (y a veces más) disolventes con una polaridad significativamente distinta. Una vez comienza la elución, se varía la relación de los disolventes de forma programada, a veces continuamente y a veces mediante una serie de etapas

escalonadas. Los instrumentos en la moderna HPLC a menudo están equipados con unos dispositivos que permiten introducir los disolventes desde dos o más recipientes en una cámara de mezcla a una velocidad que varía continuamente y la relación de volumen de los disolventes se puede modificar lineal o exponencialmente con el tiempo. Para introducir las fases móviles, se utilizan tres tipos de bombas, cada una con sus propias ventajas y desventajas: bombas recíprocas, bombas de jeringa o de desplazamiento y bombas neumáticas o de presión constante.

Las bombas recíprocas, que se utilizan en aproximadamente el 90% de los sistemas de HPLC comercializados, consisten, por lo general, en una pequeña cámara en la que el disolvente es impulsado por el movimiento de vaivén de un pistón accionado por un motor. Dos válvulas con cierre de bola, que se abren y cierran alternativamente, controlan el flujo del disolvente hacia dentro y hacia afuera de un cilindro. Las bombas recíprocas tienen la desventaja de que producen un flujo con pulsaciones, las cuales se han de amortiguar dado que su presencia se manifiesta como ruido en la línea base en el cromatograma. Entre las ventajas de las bombas recíprocas se pueden citar su pequeño volumen interno (35 a 400 mL), sus altas presiones de salida (por encima de los 500 kg/cm²), su fácil adaptación a la elución con gradiente, y sus caudales constantes, que son prácticamente independientes de la contrapresión de la columna y de la viscosidad del disolvente.

Los cuatro tipos básicos de cromatografía en los que la fase móvil es un líquido: (1) cromatografía de reparto; (2) cromatografía de adsorción, o líquido-sólido; (3) cromatografía iónica; y (4) cromatografía de exclusión por tamaños, o en geles.

En las siguientes secciones hablaremos brevemente de las tres más empleadas en la actualidad. La Figura 32 pone de manifiesto que los distintos procedimientos que utiliza la cromatografía de líquidos tienden a ser complementarios por lo que a sus campos de aplicación se refiere. Así, para solutos con masas moleculares superiores a 10000, a menudo se utiliza la cromatografía de exclusión, aunque ahora también es posible tratar estos compuestos con cromatografía de reparto en fase inversa. Para especies iónicas de baja masa molecular, se utiliza con frecuencia la cromatografía de intercambio iónico. Los métodos de reparto se aplican a las especies poco polares pero no iónicas. Además, este procedimiento se emplea muchas veces para la separación de los integrantes de una serie homóloga.

Cromatografía de Reparto sobre Fases Enlazadas: inicialmente, la cromatografía de líquidos utilizaba fases estacionarias de elevada polaridad tales como el agua o el trietilenglicol colocadas sobre partículas de sílice o alúmina. Por razones históricas, a este tipo de cromatografía se le conoce ahora como cromatografía en fase normal. En la cromatografía en fase inversa (o reversa), la fase estacionaria es no polar, con frecuencia se trata de un hidrocarburo, y la fase móvil es relativamente polar (como el agua, el metanol o el acetonitrilo). En cromatografía en fase normal, el componente menos polar se

eluye primero, debido a que relativamente es el más soluble en la fase móvil y un aumento de la polaridad de la fase móvil provoca una disminución del tiempo de elución. Por contraste, en los métodos en fase inversa, los componentes más polares aparecen primero, y un aumento de la polaridad de la fase móvil aumenta el tiempo de elución. Los rellenos de fase enlazada se clasifican como de fase inversa cuando el recubrimiento unido químicamente tiene un carácter no polar, y de fase normal cuando el recubrimiento contiene grupos funcionales polares. Tal vez las tres cuartas partes de toda la cromatografía de líquidos de alta resolución se llevan a cabo normalmente con rellenos de fase inversa.

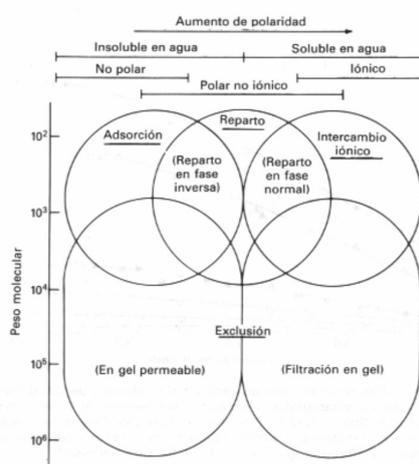


Figura 32. Modos de separación cromatográficos en función de la polaridad del analito

Cromatografía de Intercambio Iónico: Los procesos de intercambio iónico se basan en los equilibrios de intercambio entre los iones de una disolución y los iones del mismo signo que están en la superficie de un sólido de elevada masa molecular y esencialmente insoluble. Durante varias décadas se han utilizado intercambiadores iónicos naturales como las arcillas y las zeolitas. A mediados de los años treinta se fabricaron por primera vez resinas de intercambio iónico sintéticas para eliminar la dureza del agua, la desionización del agua y la purificación de las disoluciones. Los puntos activos más comunes en las resinas de intercambio catiónico son los grupos de ácido sulfónico $-SO_3^- H^+$, un ácido fuerte, y los grupos de ácido carboxílico $-COO^- H^+$, un ácido débil. Los intercambiadores aniónicos contienen grupos de amina cuaternaria $-N(CH_3)_3^+ OH^-$ o grupos de amina terciaria primaria $-NH_3^+ OH^-$ los primeros son de base fuerte y los últimos de base débil.

Cromatografía de Exclusión por tamaños: La cromatografía de exclusión por tamaños, que también se ha denominado cromatografía en geles permeables o de filtración en geles, es

una técnica muy valiosa que se aplica particularmente a especies de alto peso molecular. Los rellenos para la cromatografía de exclusión por tamaños están constituidos por pequeñas partículas (de unos 10 μm) poliméricas o de sílice que contienen una red uniforme de poros en los que pueden difundir las moléculas del soluto y del disolvente. En los poros, las moléculas son atrapadas efectivamente y eliminadas del flujo de la fase móvil. El tiempo de residencia medio en los poros depende del tamaño efectivo de las moléculas de los analitos. Las moléculas que son más grandes que el tamaño medio de poros del relleno son excluidas y de esta forma, esencialmente no se retienen y, por tanto, son las primeras que eluyen. Las moléculas que tienen diámetros que son significativamente menores que los poros, pueden penetrar a través del laberinto de poros y así resultan atrapadas durante más tiempo; éstas son las últimas en eluir. Entre estos dos extremos, están las moléculas de tamaño intermedio cuya penetración media en los poros depende de su diámetro. Dentro de este grupo, tiene lugar el fraccionamiento, que está directamente relacionado con el tamaño molecular y en cierto modo con la forma molecular. Obsérvese que las separaciones por exclusión por tamaños difieren de los otros procedimientos que se han considerado, en que no implican una interacción química o física entre los analitos y la fase estacionaria. De hecho, se procura evitar este tipo de interacciones dado que originan una mala eficacia de la columna.

Respecto a los detectores, a diferencia de la cromatografía de gases, en la cromatografía de líquidos no hay detectores tan aplicables universalmente ni tan fiables como los detectores de ionización de llama y de conductividad térmica. Uno de los mayores retos en el desarrollo de la cromatografía de líquidos ha sido el perfeccionamiento de los detectores. Un detector ideal para cromatografía de líquidos debe tener un volumen interno mínimo a fin de reducir el ensanchamiento de banda.

Los detectores en cromatografía de líquidos son de dos tipos básicos. Los detectores basados en una propiedad de la disolución responden a una propiedad de la fase móvil, tal como el índice de refracción, la constante dieléctrica, o la densidad, que se modifica por la presencia de los analitos. Por contraste, los detectores basados en una propiedad del soluto responden a alguna de las propiedades de este, como la absorbancia UV, fluorescencia, o intensidad de difusión, que no son propias de la fase móvil. De manera general el 71 % utilizaban la detección de la absorción UV, el 15% la fluorescencia, el 5,4% el índice de refracción, el 4,3% empleaba medidas electroquímicas y el 4,3% restante otras medidas.

2. Los métodos electroforéticos

En 1937, el bioquímico sueco A. Tiselius demostró que las partículas cargadas pueden separarse en función de su carga mediante un campo eléctrico. Biomoléculas como proteínas, péptidos, ácidos nucleicos y nucleótidos poseen cargas eléctricas y migran hacia el ánodo o el cátodo en función de su

carga neta en un campo eléctrico. Este proceso se conoce como **electroforesis** y consiste en la migración de moléculas cargadas eléctricamente en respuesta a un campo eléctrico.

Tiselius utilizó un medio líquido con menor resolución debido al efecto de la gravedad y la difusión. La electroforesis utiliza medios de soporte sólidos con tampones para superar estos obstáculos. Las moléculas con carga, masa, forma y tamaño similares tienden a moverse juntas y se separan en bandas o zonas distintas. Los medios de soporte sólidos más comunes incluyen agarosa, acetato de celulosa y poliacrilamida.

La movilidad electroforética es inversamente proporcional al tamaño de la molécula y directamente proporcional a su carga neta. Las proteínas globulares presentan estructuras compactas y una movilidad más rápida en comparación con las proteínas fibrosas de peso molecular similar. Las partículas con carga negativa (aniones) siempre se mueven en la dirección del polo positivo, mientras que las partículas con carga positiva (cationes) siempre se mueven en la dirección del polo negativo. Al realizar la electroforesis en soporte como un gel, el polo positivo se refiere al ánodo, mientras que el polo negativo se refiere al cátodo. Como resultado, las partículas cargadas se mueven a los polos que les corresponden. En la electroforesis en gel, los aniones migran del cátodo (-) al ánodo (+). La Figura 33 muestra los componentes principales de un sistema de electroforesis en gel de agarosa, en este caso.

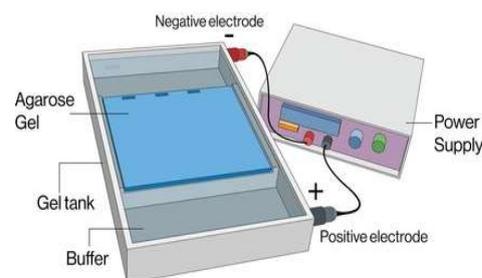


Figura 33. Sistema de electroforesis en geles de agarosa (modo horizontal para separación de fragmentos de DNA)

Además, otros parámetros que hay que tener en cuenta para llevar a cabo la electroforesis sobre soportes sólidos son:

- Intensidad del campo eléctrico: la movilidad es proporcional al gradiente de potencial (voltaje) e inversamente proporcional a la resistencia.
- Buffer: el buffer funciona para transportar la corriente y mantener el pH del medio. La fuerza iónica óptima del tampón es necesaria, ya que una mayor fuerza iónica aumenta la proporción de corriente transportada por los iones del tampón, lo que ralentiza la migración de la muestra y genera calor que aumenta la difusión de las bandas de separación. La baja fuerza iónica del tampón también reduce la resolución debido a la reducción de la corriente total que pasa por el medio. La ionización de moléculas, como proteínas y aminoácidos, depende del

pH del medio. Una alteración del pH del medio puede alterar la dirección y la velocidad de la migración.

- Medio de soporte: un medio con afinidad por las moléculas de la muestra puede dificultar su velocidad de migración y reducir la resolución de la separación. El tamaño de poro del medio de soporte es inversamente proporcional a la concentración de gel; por lo tanto, es necesario ajustar el tamaño de poro según las propiedades de la molécula de interés para una resolución óptima. Los grupos fijos, como el sulfato, se ionizan y adquieren una carga negativa a pH alcalino o neutro. Cuando se aplica un campo eléctrico, los iones de H₂O asociados con estos grupos con carga negativa comienzan a migrar hacia el cátodo. Este movimiento dificulta el avance de la muestra hacia el ánodo y puede reducir la resolución de la separación. Este fenómeno se conoce como electroósmosis. Para minimizar sus efectos, se puede utilizar un gel de agarosa ultrapuro con bajo contenido de sulfato.

Como se mencionó anteriormente, los medios más utilizados en electroforesis son:

Acetato de celulosa: las membranas de acetato de celulosa son el medio sólido preferido, ya que requieren menos tiempo de ejecución (<1 h). Como resultado, la resolución de las bandas separadas es significativamente superior a la de la electroforesis en papel. Aunque son caras, se utilizan ampliamente para separar lipoproteínas, proteínas, isoformas enzimáticas y variantes de hemoglobina debido a su mayor resolución y a su menor interacción con los analitos de la muestra.

Gel de agarosa: la agarosa es un tipo de heteropolisacárido que forma una solución viscosa al disolverse en una solución tamponada caliente (50-55 °C), pero se solidifica en un gel al enfriarse. Este medio de soporte separa proteínas séricas, hemoglobina, ácidos nucleicos y productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los grupos sulfato fijos presentes en la agarosa pueden reducir la resolución de las bandas debido al aumento de la electroendosmosis, lo cual puede prevenirse utilizando un gel de agarosa ultrapuro con bajo contenido de sulfato.

Gel de poliacrilamida: el gel de poliacrilamida se forma mediante la polimerización de acrilamida y bis-acrilamida en presencia de persulfato de amonio, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y riboflavina bajo rayos ultravioleta. El tamaño de poro del gel se puede controlar con precisión ajustando la concentración de monómeros. Este gel se puede utilizar para diversos analitos, como proteínas, péptidos, ácidos nucleicos y nucleótidos, y ofrece una excelente resolución gracias a un mejor tamizado molecular y a una mínima interacción de las moléculas de la muestra con la matriz.

Una vez separadas las bandas en el gel, las bandas de las diferentes especies son teñidas empleando agentes colorantes o que generen bandas fluorescentes (ver Figura 34 donde se muestra un ejemplo de la separación de fragmentos de ADN en

un gel de agarosa teñido con un reactivo fluorescente). Tras la incubación con la solución de tinción, el exceso de tinción se elimina mediante el tratamiento del gel con la solución decolorante.

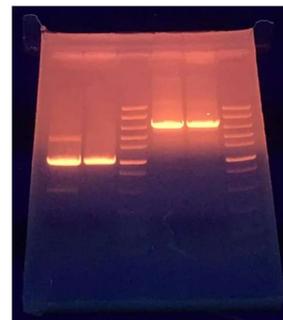


Figura 34. Separación de fragmentos de ácidos nucleicos en un gel de agarosa y tinción con un reactivo fluorescente

Tras la tinción, el gel se visualiza con una longitud de onda de luz adecuada y se mide la densidad óptica de cada banda mediante densitometría. La densidad óptica de cada banda es directamente proporcional a la concentración de analito teñido presente en ella. El informe contiene el porcentaje de cada analito presente en la muestra.

La forma más clásica de llevar a cabo separaciones, especialmente de grandes biomoléculas como ADN o proteínas, hace uso de la llamada electroforesis en capa, bien en la modalidad de una sola dimensión o en dos dimensiones (isoelectroenfoque + separación en geles de poliacrilamida en presencia de tensoactivos). Esta metodología aún se emplea hoy en día con profusión en el campo de la Bioquímica y como sistema de preparación de muestras para Espectrometría de Masas. Sin embargo, debido a la tendencia general de miniaturización en los sistemas analíticos, la electroforesis capilar surgió como alternativa a la electroforesis convencional. La modificación de los capilares para minimizar la retención inespecífica de grandes biomoléculas así como combinación de los principios de la cromatografía y la electroforesis a través de la cromatografía micelar electrocinética (CEC) son las tendencias más actuales.

En este caso, la separación se lleva a cabo en un capilar mediante la aplicación de un campo eléctrico, pero además dicho capilar posee una fase estacionaria en su interior. Tendencias actuales apuntan, asimismo, a la utilización del isoelectroenfoque capilar con un elevadísimo poder de resolución de mezclas complejas de péptidos procedentes de digestiones de una o varias proteínas. Hay también que destacar que cada día es más frecuente el llevar a cabo las separaciones múltiples con sistemas combinados de electroforesis capilar + electroforesis capilar, cromatografía capilar seguida de electroforesis, etc. todo ello para aumentar el poder de separación y conseguir que una sola señal detectada en el sistema final de detección se deba a un solo compuesto y no a una mezcla de compuestos.

II.2.C. Métodos Inmunoquímicos o Inmunoensayos

La reacción de un antígeno con un anticuerpo (proteína) es la base de los ensayos inmunoquímicos o inmunoensayos. La historia del inmunoensayo se remonta a los métodos de inmuno-precipitación, en los cuales, tras incubaciones prolongadas, se formaban agregados antígeno-anticuerpo insolubles, visualmente detectables. Esta simplicidad procedimental, cuya razón inicial fue la ausencia de herramientas para una detección más sensible de inmunocomplejos, proporcionó una alta viabilidad a este enfoque, aplicado hasta la fecha para el análisis de numerosas proteínas y la determinación de la especificidad del grupo sanguíneo. Con el empleo posterior de marcas específicas que mejoren la detectabilidad de los ensayos, fue posible aumentar significativamente la sensibilidad de dichos ensayos. En este sentido, los marcadores utilizados pueden ser:

- Enzimas
- Radioisótopos
- Fluorocromos
- Moléculas quimioluminiscentes

Los inmunoensayos utilizan uno o más anticuerpos específicos para detectar analitos de interés. Los analitos que se miden pueden estar presentes en el organismo de forma natural (como por ejemplo una hormona tiroidea), o bien pueden ser producidos por el organismo, pero no de forma natural (como por ejemplo los antígenos relacionados con el cáncer), o bien pueden hallarse accidentalmente en el organismo (como por ejemplo una droga de abuso).

Los anticuerpos poseen una alta especificidad y afinidad para un antígeno concreto y esta unión específica entre antígeno y anticuerpo es lo que permite la detección de analitos por medio de una gran variedad de técnicas de inmunoensayo.

Además de la clasificación en función del tipo de marcador, según el diseño de la técnica, los inmunoensayos pueden ser **Competitivos** o **No competitivos** según se establezca o no competencia entre moléculas para la formación del inmunocomplejo:

1. No competitivos o inmunométricos

En estas técnicas el anticuerpo marcado que se utiliza para determinar un analito (antígeno) se encuentra en exceso, de forma que el anticuerpo no unido sobrante debe ser eliminado. Cuanto mayor sea la cantidad de antígeno presente, más anticuerpos marcados se unirán a él. La cantidad de anticuerpo marcado que ha formado el inmunocomplejo es directamente proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra problema.

2. Competitivos o de saturación

En estas técnicas, el analito problema sin marcar (antígeno generalmente) se mide por su capacidad para competir con un antígeno igual pero marcado utilizado como reactivo que se añade sobre la muestra. El analito y el antígeno marcado,

compiten por un anticuerpo específico que se encuentra en cantidades limitantes. Después se mide la cantidad de antígeno marcado que no se ha conjugado, que será inversamente proporcional a cantidad de antígeno presente en la muestra (cuanto más antígeno marcado se una, menos antígeno habrá en la muestra para formar el inmunocomplejo).

También hay una distinción entre inmunoensayos competitivos de acuerdo con el orden en el que se añaden los analitos.

Ensayo simultáneo o de equilibrio. El método más común consiste en añadir todos los componentes simultáneamente.

Ensayo secuencial. Incubar la muestra con el antígeno antes de añadir el análogo etiquetado aumenta la sensibilidad.

Los inmunoensayos no competitivos tienen sitios de unión excesivos de anticuerpos y producen una señal directamente proporcional a la cantidad de analito en la muestra. Los diferentes tipos de inmunoensayos incluyen Enzyme Immunoassay (EIA) o Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Radioinmunoassay (RIA), Fluoroimmunosay (FIA) y Chemiluminescence Immunoassay (CLIA). Cada tipo de inmunoensayo tiene aplicaciones, beneficios y limitaciones específicas. Quizás de todos ellos, el ensayo ELISA es el más ampliamente utilizado con detección colorimétrica. Un esquema general de las etapas necesarias para llevar a cabo este inmunoensayo se recoge en la Figura 35 en el formato tipo sándwich. En primer lugar, se tapiza la placa con el anticuerpo de captura y después del lavado del exceso, se añade un sistema de bloqueo de la placa que evite interacciones inespecíficas. A continuación, se añade la muestra y el antígeno, si está presente, se unirá al anticuerpo de captura. Una vez lavada la placa, se añade el anticuerpo de detección que lleva asociado un enzima y tras la adición de un sustrato, este se transformará en un producto medible (espectrofotométricamente como se ha detallado en las secciones anteriores).

Para algunas situaciones, puede ser necesario detectar o cuantificar antígenos o anticuerpos que están presentes a muy baja concentración en solución. Se han desarrollado técnicas de inmunofiltración para que esto sea posible. En la inmunofiltración, se pasa un gran volumen de fluido a través de una membrana porosa hacia una almohadilla absorbente. Un antígeno unido a la membrana porosa capturará el anticuerpo a medida que pasa; alternativamente, también podemos unir un anticuerpo a la membrana para capturar el antígeno.

El método de inmunofiltración se ha adaptado en el desarrollo de ensayos inmunocromatográficos, comúnmente conocidos como pruebas de **flujo lateral o pruebas de tira**. Estas pruebas son rápidas y fáciles de realizar, lo que las hace populares para su uso en el punto de atención (p. ej., en el consultorio del médico) o en el hogar. Un ejemplo es la prueba que permite a los médicos examinar a mujeres embarazadas o recién nacidos para detectar infecciones por una serie de virus (rubéola, citomegalo-virus, herpes simple, etc.). Las pruebas de embarazo en el hogar son otro ejemplo ampliamente utilizado

de una prueba de flujo lateral. Las pruebas de inmunofiltración también son populares en los países en desarrollo, ya que son económicas y no requieren refrigeración constante de los reactivos secos. Sin embargo, la tecnología también está integrada en algunos sofisticados equipos de laboratorio.

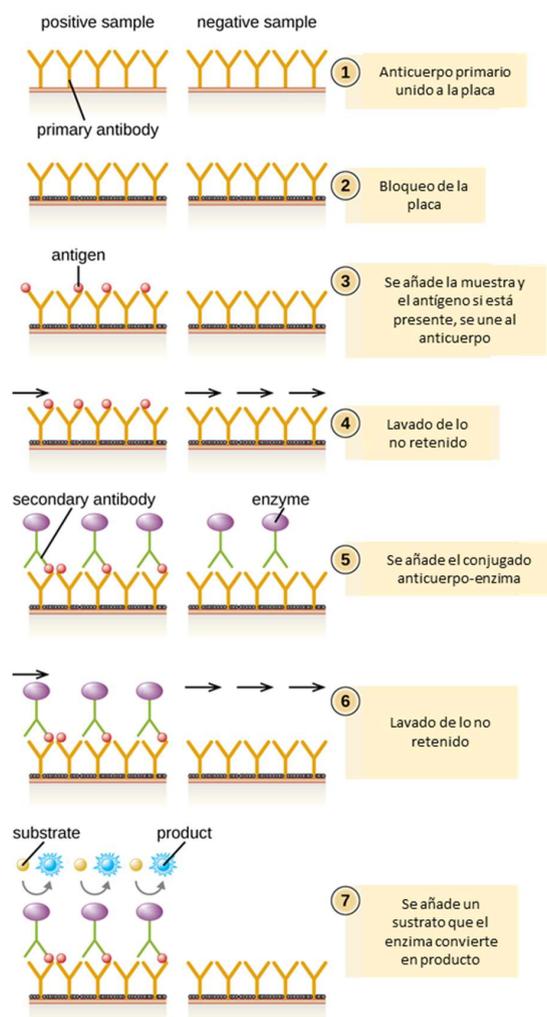


Figura 35. Pasos a seguir en un ensayo ELISA tipo sándwich donde se usa un anticuerpo primario para capturar un antígeno. Se agrega un anticuerpo secundario conjugado con una enzima que también reconoce epítopos en el antígeno. Después de la adición de un sustrato cromogénico, un espectrofotómetro mide la absorbancia del producto final, que es directamente proporcional a la cantidad de antígeno capturado

En las pruebas de flujo lateral, los fluidos como la orina se aplican a una almohadilla absorbente en la tira reactiva. El fluido fluye por acción capilar y se mueve a través de una franja de perlas con anticuerpos unidos a sus superficies. El fluido en la muestra realmente hidrata los reactivos, los cuales están presentes en estado seco en la franja. Las perlas recubiertas de anticuerpos hechas de látex o diminutas partículas de oro se

unirán a los antígenos en el líquido de prueba. Los complejos anticuerpo-antígeno fluyen luego sobre una segunda banda que tiene anticuerpo inmovilizado contra el antígeno; esta banda retendrá las perlas que tienen antígeno unido. Una tercera banda de control se une a cualquier bolita. Un color rojo (de partículas de oro) o azul (de perlas de látex) que se desarrolla en la línea de prueba indica un resultado positivo. Si el color solo se desarrolla en la línea de control, el resultado es negativo.

Al igual que las técnicas ELISA, las pruebas de flujo lateral aprovechan los sándwiches de anticuerpos, aportando sensibilidad y especificidad. Si bien no son tan cuantitativas como el ELISA, estas pruebas tienen la ventaja de ser rápidas, económicas y no dependientes de equipos especiales.

III. APLICACIONES IMPORTANTES EN NUESTRA VIDA DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS

La Química Analítica tiene una gran relevancia social pues es imprescindible en áreas muy diversas como las siguientes:

- Industria: control de calidad de materias primas, procesos y productos.
- Comercio: análisis de mercancías para investigar el cumplimiento de especificaciones legales.
- Medioambiente: evaluación de los niveles de contaminación (aguas, tierras, aire).
- Medicina: análisis clínicos.
- Legislación: establecimiento de normas sobre contenidos de compuestos químicos, vertidos, compuestos tóxicos, etc.
- Alimentos: protección de los consumidores. Establecimiento de alimentos aptos para el consumo.
- Análisis forense: investigación de causas criminales.

Además, la Química Analítica continuamente intenta implementar mejoras en las metodologías existentes además de intentar adaptarse a las constantes demandas de la sociedad.

IV. TENDENCIAS

Los principales objetivos de Química Analítica son lograr una alta calidad metrológica (alta precisión, baja incertidumbre) en la resolución de problemas (análisis). La tendencia es aumentar la información que se puede extraer (proporcionando más y mejores datos (bio) químicos) y, simultáneamente, reducir (es decir, gastar menos) materiales y tiempo y con tan pocos recursos humanos y riesgos como sea posible. Los dos objetivos (metrología y resolución de problemas) y las dos tendencias (aumento y reducción) parecen, en principio, contradictorios. Así, un aspecto crucial de la Química Analítica es establecer el balance de calidad entre ellos para resolver cada problema analítico con el fin de garantizar la coherencia entre la información analítica requerida y la proporcionada.

Una de las actuales e irresistibles tendencias de la Ciencia y Tecnología es la interdisciplinariedad, que implica la rotura de fronteras entre áreas, pero no la pérdida de identidad, de la “expertise” propia, que debe conjugarse con otras en este crisol

de confluencias. Es ahí donde se producen las innovaciones y los avances, como comenta el profesor M. Valcárcel en su última aportación en la revista de la Sociedad Española de Química Analítica: «En ningún caso, los químicos analíticos pueden ser considerados o auto-considerarse laborantes distinguidos, ya que su 'know-how' es esencial en este contexto multidisciplinar.»

Respecto a la evolución de la disciplina, la Química Analítica actual sigue abordando la puesta a punto de nuevas metodologías que cumplan con los requisitos que demanda la sociedad actual y que se resumen en los siguientes puntos:

- Mayor automatización y digitalización. El uso de equipos automatizados y software de análisis avanzado está reduciendo los tiempos de procesamiento y minimizando errores humanos. Laboratorios inteligentes y conectados son ahora una realidad.
- Sostenibilidad en los análisis. La optimización del uso de reactivos, métodos más ecológicos y tecnologías que reducen residuos químicos están ganando protagonismo. La espectrometría y cromatografía sin solventes son algunos ejemplos.
- Inteligencia Artificial en el análisis de datos. Los algoritmos de IA permiten analizar grandes volúmenes de datos con mayor precisión, facilitando la identificación de patrones y mejorando la toma de decisiones en investigaciones y control de calidad.
- Equipos portátiles y análisis en tiempo real. La demanda de dispositivos más compactos y móviles permite llevar los análisis al campo, facilitando aplicaciones en industrias como la ambiental, farmacéutica y alimentaria.

Además, es importante considerar la irrupción de nuevas problemáticas socioeconómicas que impulsan el desarrollo de nuevas metodologías analíticas. Algunas de ellas se describen a continuación.

Necesidad de métodos de especiación. La importancia de la llamada “especiación química” de los elementos traza es reconocida en los distintos ámbitos de aplicación del análisis de trazas. Es decir, hoy se sabe que la determinación del contenido total de un elemento determinado en sangre, suero o tejidos no permite obtener una información adecuada sobre el papel biológico que dicho elemento desempeña, sobre su toxicidad o sobre su biodisponibilidad. Concretamente, para explicar la actividad biológica de los elementos esenciales en los seres vivos (o su verdadero impacto medioambiental, si son tóxicos) se hace imprescindible identificar y determinar las diferentes especies o compuestos en los que se hallan en las muestras originalmente; es decir, se hace imprescindible llevar a cabo estudios de especiación elemental. Así, según la IUPAC, se ha definido:

- Análisis de especiación como “la actividad analítica encaminada a la identificación o medida de las cantidades de una o más especies químicas individuales en una muestra”
- Especiación de un elemento como la “distribución del mismo entre las distintas especies físico-químicas definidas en un sistema.

Para llevar a cabo los estudios de especiación es necesario disponer de una instrumentación analítica adecuada y que combine generalmente una técnica de separación potente p.ej. la cromatografía o la electroforesis, con un detector sensible y selectivo del elemento o elementos de interés. Así, aunque las combinaciones que se han ensayado y publicado han sido muy diversas, el acoplamiento más fructífero para especiación (particularmente en material biológico) es la cromatografía de líquidos (HPLC) acoplada al ICP-MS como detector. Sin embargo, cada día surgen nuevas problemáticas que obligan a desarrollar sistemas alternativos y sofisticados que permitan la determinación de numerosas especies químicas.

Desarrollo de metodologías de análisis de nanoestructuras.

El desarrollo de la Nanociencia y Nanotecnología ha provocado un nuevo marco dentro de la ciencia y la tecnología. La Química Analítica ha experimentado, al igual que otras áreas de la ciencia, un gran cambio gracias a las necesidades y oportunidades que proporciona la nanociencia y la nanotecnología analíticas. La Nanotecnología se está demostrando cada vez más como un aliado poderoso de la Química Analítica para que alcance sus objetivos, así como para la simplificación de los procesos analíticos. Por otra parte, las necesidades informativas derivadas de la creciente actividad nanotecnológica abren un nuevo y apasionante campo de actuación para la Química Analítica. No cabe duda de que los nanomateriales (NMs) en su amplia variedad de opciones son, en el momento actual, el campo de acción más relevante de la Nanoquímica y de la Ciencia de los Materiales (Figura 36).

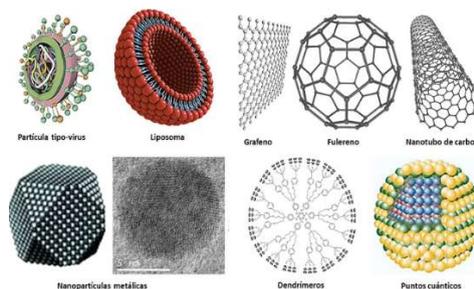


Figura 36. Clasificación de algunos materiales nanoestructurados que están irrumpiendo con fuerza y requieren de metodologías analíticas para su determinación

La síntesis, desarrollo y caracterización de nanomateriales es clave para otras áreas tales como la Nanobiotecnología (Nanomedicina), la Energía, la Nanoelectrónica, Nanodispositivos y Sensores. Las áreas de aplicación específicas son muy variadas: bienes de consumo, cosmética, impresión, empaquetado, catalizadores, agroalimentación, construcción, automoción, aeronáutica, entre otros. Por una parte, el crecimiento exponencial del empleo de nanopartículas (NPs) en la industria que está teniendo lugar en los últimos años provoca y demanda la aparición de métodos de análisis en la nanoescala para la caracterización y análisis de productos,

control medioambiental y estudios toxicológicos. Por otra parte, la posibilidad del empleo de nanopartículas con propiedades excepcionales permite el desarrollo de nuevas estrategias de análisis o mejora de las ya existentes, para el control analítico de compuestos de interés medioambiental, alimentario, clínico o toxicológico. En este sentido se ha contribuido a la integración de los diferentes tipos de nanomateriales en diferentes etapas de los procesos analíticos explotando sus propiedades excepcionales (ópticas, magnéticas, eléctricas, etc.) desarrollando estrategias novedosas y mejorando las características analíticas (exactitud, precisión, sensibilidad, la selectividad, la rapidez y el coste).

En este contexto, es imposible emplear diferentes tipos de NPs en diferentes etapas del proceso analítico y realizar nuevas contribuciones. Por ejemplo, las nanopartículas magnéticas (MNPs) representan una herramienta analítica muy útil para la mejora de la preparación de muestra ya que se pueden aislar fácilmente mediante el uso de un imán y, debido a su capacidad de adsorción y a la posibilidad de funcionalización, muestran un gran potencial para su empleo en el contexto de la Química Analítica. Igualmente, gracias a la capacidad de este material sorbente es posible desarrollar herramientas novedosas en el contexto de las técnicas de extracción en fase sólida en las formas de polímeros magnéticos de impronta molecular y nanopartículas magnéticas recubiertas con líquidos iónicos, con vistas a incrementar la selectividad y sensibilidad de las medidas, aumentando el contacto entre el material magnético y los analitos mediante interacciones específicas o selectivas con los analitos de interés.

Por otra parte, los nanotubos de carbono han llamado la atención de los investigadores como nuevo material sorbente que ha proporcionado una gran capacidad de retención de diferentes compuestos y de eliminación de los contaminantes orgánicos e inorgánicos en muestras del medio ambiente. El desarrollo y análisis de NPs para aplicaciones específicas y demandas sustanciales queda inmaduro sin caracterización bien precisa del tamaño y de la estructura, por ello, *la caracterización en términos del tamaño de las NPs* es uno de los temas de tendencia en la actualidad, porque las propiedades físicas y químicas dependen del tamaño y para la evaluación del nanotoxicidad, que volvió un tema alarmante debido al uso excesivo e inconsciente de los NMs. La nanotecnología lleva implícita una serie de ventajas, pero también claros riesgos para la salud y el medioambiente asociados que hay que evaluar adecuadamente y para los que hay que desarrollar metodologías analíticas complementarias a las ya existentes, como las que se recogen en la Figura 37.

Paralelamente, las nanopartículas ofrecen una forma prometedora de administrar los medicamentos y una oportunidad de renovar los tratamientos mejorando su seguridad y eficacia. La respuesta biológica a los nanomateriales depende de muchos factores (nivel de exposición, acumulación sistémica o perfiles de excreción, distribución en tejidos y órganos, y la

edad del sujeto), que deben tenerse en cuenta al diseñar nanomateriales para uso clínico con el objetivo de minimizar la toxicidad de las nanopartículas. La resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza para el tratamiento y la prevención de infecciones microbianas, requiriendo atención inmediata las medidas para controlar su aparición; las nanopartículas, dadas sus características, son eficaces en el tratamiento contra incluso las bacterias multirresistentes. La nanotecnología ha revolucionado diferentes áreas, como las de cosméticos, medicamentos, dispositivos y tratamientos médicos, productos farmacéuticos, agricultura y alimentación, electrónica, y tecnología militar, entre otras. La comercialización efectiva es también de enorme importancia para las empresas inventivas. El colapso financiero, los costos elevados asociados con el proceso de I + D, el acceso complicado a los fondos, la incertidumbre sobre los rendimientos esperados y los extensos procesos regulatorios gubernamentales no disuaden a los inversores. Esto sugiere que tiene ante sí un futuro brillante y en expansión pudiendo decirse que la Nanotecnología ha alcanzado la mayoría de edad.

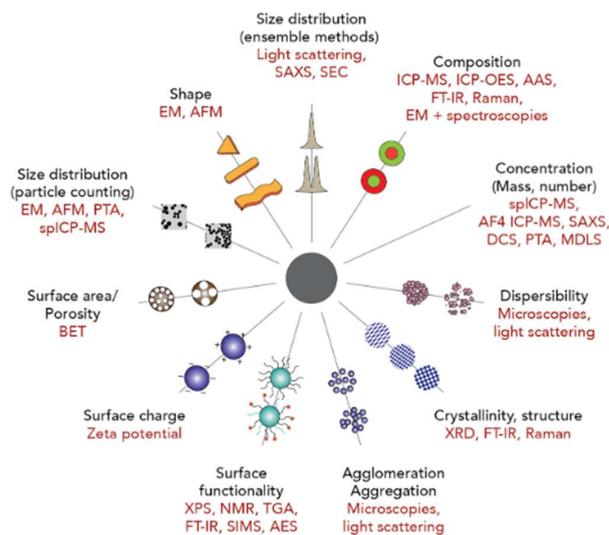


Figura 37. Técnicas necesarias para la caracterización de nanomateriales y que proporcionan información sobre tamaño, superficie, estado de agregación, cristalinidad, etc. Adaptada de referencia de Labuda y colaboradores

Análisis a nivel de célula individual. Las tecnologías de análisis de célula única están proporcionando un conocimiento sin precedentes sobre la complejidad de los sistemas biológicos. Las herramientas clásicas analizan poblaciones celulares en masa y, en consecuencia, una parte de los procesos biológicos permanece invisible. Un ejemplo es la existencia de ciertos tipos celulares que están muy poco representados (raros), pero que pueden tener importantes funciones fisiológicas o patológicas.

Con estas tecnologías, que se vienen desarrollando desde el año 2015, se está encontrando que las poblaciones celulares son más heterogéneas de lo que se había imaginado nunca. Cada célula única es diferente en términos de espacio (posición dentro de un tejido u órgano), tiempo (fase del ciclo celular, estado de activación, fase de desarrollo, etc.) y perfil molecular. En este sentido la citometría genómica es un conjunto de técnicas que van a permitir medir características como la expresión génica, pero a nivel de célula única, y además relacionarlas con otras características como la expresión de proteínas, de ahí que podamos considerar todas estas tecnologías como una aproximación multiómica.

Todas las tecnologías de análisis de célula única dependen de la separación física de las células de forma individual en un volumen de reacción que permita la aplicación de tecnologías posteriores de secuenciación de DNA o RNA o de análisis proteómico. Esto va a permitir caracterizar el genoma, el transcriptoma o el proteoma de cada célula individual lo que tendrá un claro impacto en el diagnóstico clínico, así como en los tratamientos de medicina personalizada.

Recientemente, se plantearon crecientes preocupaciones sobre la naturaleza finita de los recursos en la Química Analítica, lo que condujo a la introducción de la Química Analítica Circular (CAC) (Figura 38). Este marco se basó en los principios de la economía circular e identificó doce objetivos que pueden guiar la transición hacia un sector de la Química Analítica de circuito cerrado, eficiente en el uso de los recursos y libre de residuos. Estos objetivos abarcaron todo el ciclo de vida de los productos (producción, consumo y residuos) y exigieron la participación activa de todas las partes interesadas relevantes. También se extendieron más allá de los aspectos verdes de los métodos analíticos y abogaron por una transformación sistémica del sector analítico en consonancia con objetivos de sostenibilidad más amplios. Estos principios habrán de ser tenidos en cuenta en el desarrollo de nuevas metodologías analíticas.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a la Profesora Elisa Blanco González por la contribución al mismo, proporcionando figuras y clasificaciones, así como valiosas discusiones.

REFERENCIAS

- Beck II, C.M. Classical Analysis: A Look at the Past, Present, and Future (1994) *Anal. Chem.* 66: 224A - 239A.
- Câmara, J.S., Perestrelo, R., Berenguer, C.V., Andrade, C.F.P., Gomes, T.M., Olayanju, B., Kabir, A., M. R. Rocha C., Teixeira, J.A., Pereira, J.A.M. (2022) Green Extraction Techniques as Advanced Sample Preparation Approaches in Biological, Food, and Environmental Matrices: A Review. *Molecules* 27 (9): 2953.
- Cela, R., Lorenzo, R.A., Casais, M.C. (2002) *Técnicas de Separación en Química Analítica*. Ed. Síntesis. Madrid.
- Crosby N. T., Patel. I. *General Principles of Good Sampling Practice*. (1995) Editor The Royal Society of Chemistry. Reino Unido.
- Douglas A. S., Holler, F.J., Crouch, S.R. (2008). *Principios de Análisis Instrumental*. Cengage Learning Eds, 6ª ed., España.
- García-Segura, J.M., Gavilanes, J.G., Martínez del Pozo, A., Montero, F., Oñaderra, M., Vivanco, F. (2002) *Técnicas Instrumentales de Análisis en Bioquímica*. Ed. Síntesis. España.
- Harris, D.C. (2007) *Análisis Químico Cuantitativo*. D. C. Harris. Ed. Reverté, España.
- Kellner, R., Mermet, J.M., Otto, M., Valcarcel, M., Widmer, H.M. (2004) eds. *Analytical Chemistry: A modern approach to analytical science. Second Edition*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim.
- Labuda, J., Barek, J., Gajdosechova, Z., Goenaga-Infante, H., Johnston, L. J., Mester, Z., Shtykov, S. (2023) Analytical chemistry of engineered nanomaterials: Part 1. Scope, regulation, legislation, and metrology (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 95(2):133-163.
- Perez-Bustamante, J.A. (1986). *La metodología de la Química Analítica*. Afinidad XXXIII. España.
- Psillakis E., Pena-Pereira F. (2024) The twelve goals of circular analytical Chemistry. *TrAC, Trends Anal. Chem.*, 175: 117686
- Valcárcel, M. (1997). A modern definition of analytical chemistry. *Trends in Analytical Chemistry*, 16: 124-131.

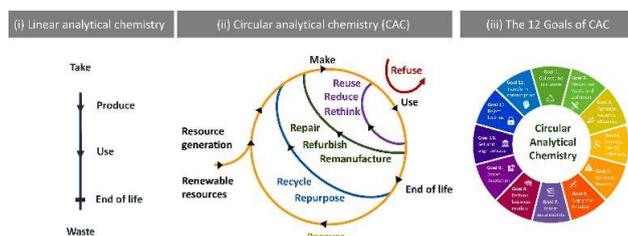


Figura 38. Características de (i) la Química Analítica Lineal y (ii) la Química Analítica Circular; (iii) los doce objetivos de la Química Analítica Circular. Adaptada de referencia de E. Psillakis y F. Pena-Pereira

A modo de conclusiones, cabe decir que los métodos analíticos se encuentran en continuo desarrollo y evolución asociados a las constantes demandas de la sociedad actual con las implicaciones que esto conlleva a nivel formativo para los investigadores y docentes vinculados con esta área de conocimiento. A esto se une la necesidad de que la Química Analítica (igual que las otras Químicas) ha de ser sostenible. Hacer el análisis químico más “verde” es esencial, pero insuficiente para abordar los impactos negativos de la Química Analítica. Las filosofías rectoras se centran principalmente en las mejoras alcanzables durante las fases de consumo y eliminación de disolventes en entornos de laboratorio.

rAACI



AACI

ACADEMIA ASTURIANA
DE CIENCIA E INGENIERIA

ISSN 2792-9302

