

# Boletín

## DE OBSERVACIÓN TECNOLÓGICA EN DEFENSA



SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PLANIFICACIÓN, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN  
Boletín de Observación Tecnológica en Defensa n.º 68 • 1.º trimestre de 2021

### Proyecto MELVES: uso terapéutico de la melatonina frente a la toxicidad por vesicantes

Incremento de la sensibilidad de dispositivos de detección de  
agentes de guerra biológica utilizando soportes nanoestructurados  
biofuncionalizados



Edita:



NIPO 083-15-183-4 (edición en línea)  
NIPO 083-15-182-9 (impresión bajo demanda)  
ISSN 2444-4839 (edición en línea)

**Autor:** Sistema de Observación y Prospectiva Tecnológica (SOPT), Subdirección General de Planificación, Tecnología e Innovación (SDGPLATIN) de la Dirección General de Armamento y Material (DGAM), Paseo de la Castellana, 109, 28046 Madrid; teléfonos: 91 395 52 14 (Dirección), 91 395 52 80 (Redacción); [observatecno@oc.mde.es](mailto:observatecno@oc.mde.es).

**Director:** TCol. Juan Manuel González del Campo Martínez.

**Consejo Editorial:** Óscar Jiménez Mateo, José Agrelo Llaverol, Cte. Carlos Calderón, Ste. José María Martínez Benítez.

**Asistencia Técnica de apoyo a la Redacción:** Nodo Gestor: David García Dolla, Rosalía Vindel Román; Observatorio de Armamento (OT ARM): Óscar Rubio Gutiérrez; Observatorio de Electrónica (OT ELEC): Yolanda Benzi Rabazas; Observatorio de Energía y Propulsión (OT ENEP): Héctor Criado de Pastors; Observatorio de Materiales (OT MAT): Luis Miguel Requejo Morcillo; Observatorio de Defensa Nuclear, Biológica, Química y Radiológica (OT NBQR): Nuria Aboitiz Cantalapiedra; Observatorio de Óptica, Optrónica y Nanotecnología (OT OPTR): Pedro Carda Barrio; Observatorio de Plataformas Aéreas (OT PAER): Guillermo Carrera López; Observatorio de Plataformas Navales (OT PNAV): Cristina Mateos Fernández de Betoño, Jaime de la Parra Díaz; Observatorio de Plataformas Terrestres (OT PTER): Pablo Monasterio Albuerne; Observatorio de Satélites y Espacio (OT SATE): Ana Belén Lopezosa Ríos; Observatorio de Tecnologías de la Información, Comunicaciones y Simulación (OT TICS): Bernardo Martínez Reif, Isabel Iglesias Pallín.

**Portada:** *Futuristic science lab background* (Fuente: <a href="https://www.freepik.es/vectores/fondo">Vector de Fondo creado por freepik - www.freepik.es</a>).

El Boletín de Observación Tecnológica en Defensa es una publicación trimestral en formato electrónico del Sistema de Observación y Prospectiva Tecnológica orientado a divulgar y dar a conocer iniciativas, proyectos y tecnologías de interés en el ámbito de Defensa. El Boletín está abierto a cuantos deseen dar a conocer su trabajo técnico. Los artículos publicados representan el criterio personal de los autores, sin que el Boletín de Observación Tecnológica en Defensa comparta necesariamente las tesis y conceptos expuestos. Ningún material publicado en esta revista podrá ser reproducido, copiado o publicado sin el consentimiento por escrito de los autores, legítimos propietarios de los contenidos.

**Colaboraciones y suscripciones:**  
[observatecno@oc.mde.es](mailto:observatecno@oc.mde.es)

<http://www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es/es-es/Presentacion/Paginas/SOPT.aspx>

**Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado:**

<https://cpage.mpr.gob.es>

**Catálogo de Publicaciones de Defensa:**

<https://publicaciones.defensa.gob.es>



## CONTENIDOS

### Editorial

### Actualidad

- 4 ¿Dónde hemos estado?
- 7 Programa Arrendajo: Primera ronda de evaluación

### Tecnologías Emergentes

- 9 Viendo lo invisible con óptica de ondas virtuales
- 13 Incremento de la sensibilidad de dispositivos de detección de agentes de guerra biológica utilizando soportes nanoestructurados biofuncionalizados
- 16 Actuadores de plasma y su aplicación a los RPAS

### En Profundidad

- 20 Proyecto MELVES: uso terapéutico de la melatonina frente a la toxicidad por vesicantes

## SINERGIAS EN LOS ÁMBITOS CIVIL, DEFENSA Y ESPACIO

El pasado mes de febrero, la Comisión Europea publicó la comunicación COM(2021) 70 final (*Action Plan on synergies between civil, defence and space industries*) relativa al desarrollo de un plan de acción europeo dirigido a asegurar la “fertilización cruzada entre las industrias que trabajan en aplicaciones civiles, de defensa y espacio”, que pone el foco en “mejorar el enlace crucial que existe entre el espacio, la defensa y la seguridad”.

Se trata de un posicionamiento estratégico de la Comisión que sienta las bases para una nueva política tecnológica e industrial para Europa, más adaptada al presente y a las necesidades del futuro, donde se le da un papel fundamental a la industria como acelerador y motor del cambio y la innovación, de cara a promover una mayor competitividad de la industria de la Unión a nivel mundial, así como la autonomía europea.

El plan se inspira en el avance que supuso la introducción del cinturón de seguridad de tres puntos en la seguridad del transporte, para plantear un plan articulado en tres dimensiones: tres sectores industriales (civil, incluyendo seguridad, espacio y defensa) con tres objetivos de alto nivel: promover sinergias entre estos sectores en los programas e instrumentos europeos, favorecer que las inversiones en seguridad, defensa y espacio repercutan en el desarrollo europeo (*spin-offs*) y que las inversiones en el ámbito civil redunden en avances de aplicación al sector de la defensa (*spin-ins*).

Para lograr este triple objetivo se proponen once acciones específicas a desarrollar en los próximos años: enfoque a capacidades en las inversiones dirigidas a seguridad; una mayor coordinación entre los distintos programas europeos para favorecer las mencionadas sinergias entre estos tres sectores, incluyendo un mayor acceso a la financiación;

actuaciones específicamente dirigidas a dar apoyo a *start-ups*, pymes y centros de I+D, para que tengan un mayor peso; desarrollo de *roadmaps* tecnológicos en torno a un conjunto de tecnologías consideradas críticas para los tres sectores, de cara a lograr soberanía tecnológica a nivel europeo; desarrollo de estándares híbridos civil/defensa, de forma que se incremente la interoperabilidad; potenciar la innovación de doble uso y la fertilización cruzada entre sectores, incluyendo el establecimiento de redes de innovación en defensa a nivel europeo, para disminuir la fragmentación de la innovación actualmente existente; aprovechamiento de las sinergias entre la ciberseguridad y la ciberdefensa; potenciación de tecnologías consideradas disruptivas en estos sectores, con medidas de apoyo a la participación de actores no tradicionales; y finalmente el lanzamiento de tres proyectos insignia (*flagship*) centrados en tecnologías de drones, en sistemas de comunicaciones seguros y globales basados en el espacio y en gestión del tráfico espacial.

Se trata de actuaciones que refuerzan la visión estratégica que la Comisión atribuye al sector de la defensa, y que en los próximos años deberían traducirse en nuevas oportunidades de desarrollo de la base tecnológica e industrial europea de defensa en su conjunto, incluyendo a las entidades españolas.

Además, este tipo de planteamientos supone una referencia importante que convendría seguir en un contexto estrictamente nacional, potenciando las sinergias entre las actuaciones estatales y regionales entre los tres sectores, en línea con lo planteado en el eje de cooperación de la ETID, de forma que se logren beneficios similares en beneficio del desarrollo del tejido tecnológico nacional y del crecimiento del país.

# Actualidad

## ¿Dónde hemos estado?

18 al 21 de  
enero  
de 2021

- **Webinar “Surface Warships and Support Ships”**

La temática fundamental de esta edición se centró fundamentalmente en ‘Operaciones Futuras’, ‘Tecnologías Futuras’ y la ‘Estructura de la Fuerza del Futuro’. El ciclo de conferencias contó con la colaboración de comandantes de alto nivel de la OTAN, así como integrantes de la base tecnológica naval internacional. El evento contó con la participación del Vicealmirante Manuel Antonio Martínez Ruiz a través de su ponencia “*Naval Shipbuilding in a Digital Environment*”.



19 al 21 de  
enero  
de 2021

- **Workshop EDA “Energy for Future Platforms”**

En este *workshop*, que forma parte de la serie de *workshops* EDA sobre prospectiva tecnológica actualmente en marcha, se analizaron los desafíos para los sistemas de energía de las plataformas en las próximas décadas, incluyendo aspectos como combustibles alternativos y tecnologías de generación, almacenamiento y gestión de energía. Participaron 145 expertos nacionales que forman parte del WG de energía y medioambiente, así como de los *CapTech Missiles and Munitions, Air, Naval and Ground Systems, Guidance, Navigation and Control, Materials and Structures*.



20 de  
enero  
de 2021

- **Webinar “Energy Efficiency Existing Ship Index”**

La Sociedad de Clasificación DNF-GL organizó este *webinar* para indicar cómo se va a proceder, en un futuro próximo, a la definición del índice EEXI para buques existentes, a través del cual se pretende conocer la eficiencia energética de cada uno de los barcos existentes, en función del tipo de sistema propulsivo instalado a bordo, el estado de carga del buque, así como su velocidad de desplazamiento. Por el momento, la OMI tan sólo considerará obligatorio este índice para buques civiles para el año 2023, si bien será necesario conocer posibles extrapolaciones a buques militares.



... entre otros eventos

## ¿Dónde hemos estado?

26 de enero y  
23 de marzo  
de 2021

- **CF SEDSS Fase III WG2**

La actividad de la tercera fase del *Consultation Forum for Sustainable Energy in the Defence and Security Sector* ha continuado de forma virtual. Los grupos de trabajo han celebrado jornadas para desarrollar el plan de actividades hasta 2023 y la puesta en común de intereses de proyectos sobre eficiencia energética para los Ministerios de Defensa. El OT ENEP continúa participando en el WG2 de fuentes de energía renovable.



4 de  
febrero  
de 2021

- **Webinar "Tendencias de futuro de los vehículos blindados"**

Este *webinar*, organizado por Infodefensa, contó con la participación del Ministerio de Defensa, el Ejército de Tierra y la empresa GDELS - Santa Bárbara Sistemas. En él se expusieron las necesidades de cooperación europea en materia de desarrollo de plataformas blindadas, las amenazas intrínsecas de los carros de combate, los requisitos técnicos y operativos de los vehículos blindados, y la adaptación y evolución futura de las plataformas multipropósito (digitalización, conectividad, automatización, operación remota y electrificación, entre otros).



2 de  
marzo  
de 2021

- **Workshop "Critical Defence Technology (CDT) for Optronics"**

El día 2 de marzo de 2021 la Agencia Europea de Defensa organizó el Evento "*Critical Defence Technology (CDT) for Optronics*", celebrado mediante videoconferencia, y en el que participaron tanto miembros de organismos públicos como de empresas privadas. Se repasaron los diferentes puntos de vista sobre las potenciales tecnologías críticas en Defensa el ámbito de la optoelectrónica, que servirán como apoyo en la definición de las estrategias oficiales tanto de las naciones como en las actuaciones comunes de la UE.



Toda la información sobre estos y otros eventos puede consultarse en el Portal de Tecnología e Innovación del Ministerio de Defensa: [www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es](http://www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es)

... entre otros eventos

## ¿Dónde hemos estado?

3 de marzo de 2021

- **Webinar "Mantenimiento Predictivo"**

La empresa COJALI organizó un *webinar* sobre Mantenimiento Predictivo aplicado a vehículos industriales. La presentación explicaba el concepto de mantenimiento predictivo y trataba la realización de diagnóstico avanzada de forma remota, aplicando analíticas avanzadas, técnicas de *Big Data* y modelos de Inteligencia Artificial para establecer las ventanas de mantenimiento de acuerdo con su ciclo de vida o anticiparse a un problema inminente en el vehículo antes de que suceda.



17 de marzo de 2021

- **Webinar "Fabricación aditiva en MAESMA"**

Sicnova organizó junto con la Maestranza Aérea de Madrid (MAESMA) un evento *online* en el que el Capitán Alejandro Aracil mostró ejemplos de aplicación de las tecnologías 3D, entre las que se destacan impresoras y escáneres 3D, logrados por su Departamento de Ingeniería (SINGE). La presentación puso de relieve el papel actual que la fabricación aditiva ya está jugando a día de hoy en el sector de la defensa de un modo más particular.



26 de marzo de 2021

- **Jornada de difusión a la industria nacional sobre EDF: prioridades del Ministerio de Defensa**

El Estado Mayor Conjunto (EMACON) y la Dirección General de Armamento y Material (DGAM), en colaboración con ISDEFE, organizaron una jornada virtual sobre las prioridades nacionales de cara al Fondo Europeo de Defensa (EDF), dentro de una serie de iniciativas puestas en marcha por el Ministerio de Defensa para la difusión de la primera convocatoria del EDF en el año 2021. El objetivo de esta jornada fue informar a la industria de defensa sobre las prioridades del Ministerio de Defensa en esta iniciativa para conseguir que la participación de las empresas nacionales impacte de modo positivo, tanto en el desarrollo de la Base Tecnológica e Industrial de la Defensa (BTID), como en el desarrollo de las capacidades militares a largo plazo, necesarias para las Fuerzas Armadas.



Toda la información sobre estos y otros eventos puede consultarse en el Portal de Tecnología e Innovación del Ministerio de Defensa: [www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es](http://www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es)

... entre otros eventos

# Programa Arrendajo: Primera ronda de evaluación

**Autor: Héctor Criado de Pastors, OT ENEP, SDG PLATIN.**

**Palabras clave:** almacenamiento de energía, baterías, supercondensadores.

**Líneas Tecnológicas ETID relacionadas:** 3.3.5; 4.2.2.

## Introducción

La importancia de la eficiencia energética de bases y campamentos en zona de operaciones ha ido creciendo durante las dos primeras décadas de este siglo. Debido a la configuración de las misiones en el exterior en las que han participado las Fuerzas Armadas y posibles escenarios futuros, el incremento de la eficiencia y la reducción de la dependencia energética exterior supondrían mejoras a nivel logístico, operativo y económico. Actualmente, la generación de energía eléctrica en zona de operaciones depende casi exclusivamente del uso de grupos electrógenos. Según diversos estudios tanto nacionales como internacionales, el consumo de combustible para generación de energía en las instalaciones (incluyendo una parte muy elevada de climatización) supone un gasto muy elevado, en ocasiones mayor que el producido por las plataformas. A nivel logístico es necesario transportar elevados volúmenes de combustible hasta localizaciones remotas a través de largas cadenas logísticas. A nivel operativo, la protección de esta cadena logística en escenarios híbridos puede detraer recursos de la misión principal. Por último, a nivel económico el mantenimiento de toda esta cadena logística protegida implica unos elevados costes asociados que en numerosas ocasiones pueden prolongarse en misiones de larga duración.

Más allá de los factores generales del entorno operativo, desde el punto de vista de la eficiencia energética existen además importantes condicionantes sobre la operación de los grupos electrógenos. Dado el previsible crecimiento de las necesidades durante la vida de la misión, es habitual que la capacidad de generación

esté sobredimensionada respecto a las necesidades reales de la instalación. Por otro lado, las restricciones operativas para mantener la estabilidad de red hacen que deban funcionar por debajo de la potencia nominal para mantener la redundancia en caso de fallo de uno de los grupos. Además, se suele optar por desplegar grandes grupos electrógenos con el fin de reducir el número de unidades y las necesidades de mantenimiento. Por todo ello, la eficiencia energética real de los grupos electrógenos está considerablemente por debajo del rendimiento nominal.

En las diversas jornadas sobre energía inteligente en operaciones organizadas por la DGAM, así como en otros foros internacionales, se ha considerado que el uso de sistemas desplegables de almacenamiento energético podría mejorar de forma significativa la eficiencia energética global de bases y campamentos en zona de operaciones a corto plazo. Además, a medio plazo facilitaría la introducción paulatina de sistemas de energías renovables al reducir los problemas de intermitencia y variabilidad de los recursos renovables.

## Tecnologías de almacenamiento eléctrico

Las tecnologías de almacenamiento de energía eléctrica están teniendo un amplio crecimiento, tanto a nivel de madurez tecnológica como de variedad de tecnologías. Los condicionantes, tanto de tipo puramente eléctrico como los relativos a su despliegue, las acercan a las de dos ámbitos de gran interés en el sector civil: por un lado, las asociadas a microrredes inteligentes y, por otro, las implicadas en la electrificación rural. Se consideran de especial interés los siguientes grupos de tecnologías:

- **Almacenamiento electroquímico:** Se trata del grupo de tecnologías con mayor grado de madurez, entre las que también se pueden considerar los desarrollos comerciales



Fig. 1. Montajes realizados para los ensayos de la primera fase del programa ARRENDAJO. (Fuente: propia).

de litio-ion, aunque aún existen numerosas líneas de investigación para su mejora y reducción de costes. Por otro lado, hay una amplia variedad de tecnologías en distinto grado de desarrollo para el denominado horizonte postlitio y que cuentan con distintas características de posible interés para su aplicación en entorno de defensa. Cabe señalar las baterías de flujo redox, con un grado de madurez elevado y que permiten desacoplar potencia y energía, funcionando como sistemas de almacenamiento a largo plazo. Por su parte, las baterías metal-aire cuentan con una elevada densidad energía/peso lo que supondría una ventaja a nivel logístico. Además, dentro de este grupo se incluyen los supercondensadores que, además de contar con desarrollos comerciales, están siendo objeto de un importante esfuerzo de I+D, incluyendo el desarrollo de supercondensadores híbridos que combinan características de supercondensadores y baterías. Más que como sistema de almacenamiento de energía, los supercondensadores pueden ser claves para asegurar la calidad de red en caso de variabilidad de las fuentes de energía, muy necesario en caso de acoplar tecnologías renovables en la escala de bases en zona de operaciones.

- **Almacenamiento químico:** el importante impulso del hidrógeno verde hace que los sistemas basados en pila de combustible cuenten cada vez con un mayor grado de madurez. La estandarización y un mayor grado de modularidad de sistemas permitirían una rápida

## Actualidad

adaptación a las necesidades de despliegue. Para su uso como sistemas de almacenamiento de energía se requeriría de su acoplamiento a hidrolizadores que permitirían, de forma similar a las baterías de flujo, un almacenamiento de energía a largo plazo.

- Almacenamiento mecánico: el desarrollo de sistemas como almacenamiento de aire comprimido, volantes de inercia u otros sistemas, ya explorados para aplicaciones civiles estacionarias, pueden suponer una alternativa a desarrollar dentro de las posibles soluciones de almacenamiento, pero es necesario evaluar su capacidad de adaptación a los requisitos de despliegue y funcionamiento en este entorno.

### Almacenamiento energético en la ETID

La Estrategia de Tecnología e Innovación para la Defensa (ETID) ha venido recogiendo en sus diversas ediciones la necesidad de impulsar el desarrollo de tecnologías de almacenamiento y de su integración en los sistemas eléctricos de instalaciones en zona de operaciones. Además, en la última edición, ETID 2020, se recoge el Objetivo Tecnológico “Generación de energía y eficiencia energética en bases e infraestructuras aisladas” en el que se incluye la necesidad de desarrollar este tipo de sistemas y su integración en redes inteligentes.

### Programa ARRENDAJO

La Dirección General de Armamento y Material del Ministerio de Defensa (DGAM) creó en junio de 2020 el programa ARRENDAJO en el que se pretendía desarrollar y evaluar sistemas de almacenamiento de energía para redes eléctricas de bases y campamentos desplegables. El Programa ARRENDAJO busca promover una relación fluida entre el Ministerio de Defensa y el tejido tecnológico nacional, con beneficios para ambos, de forma que los tecnólogos presenten soluciones tecnológicas y los usuarios finales aporten recomendaciones de uso y requerimientos técnicos que faciliten el desarrollo de aplicaciones alineadas con sus necesidades. El programa se divide en tres fases de evaluación de capacidades en entorno controlado y preselección de soluciones, desarrollo y evaluación en un entorno de pruebas relevante.

Para lanzar la primera fase, se realizó una solicitud de información abierta a la Base Tecnológica e Industrial de Defensa para conocer su interés en participar en esta iniciativa. Aunque el interés del Ministerio de Defensa está abierto a cualquier solución tecnológica, la primera convocatoria estuvo centrada en tecnologías de almacenamiento electroquímico con diverso grado de madurez tecnológica, siempre que el TRL fuera igual o superior a 3 y se dirigió a aquellas empresas, universidades y otros organismos de investigación nacionales. Se recibieron un total de 14 respuestas a las solicitudes de información.

Tras la fase de evaluación y debido a la situación de excepcionalidad existente por la pandemia de COVID-19, durante 2020 se evaluaron tecnologías con un TRL 3-6. Se seleccionó a un total de 4 entidades: Albufera Energy, Gnanomat, IMDEA Energía e ITE - Instituto Tecnológico de la Energía. La evaluación fue realizada por el Área de Energía y Medioambiente del INTA en sus instalaciones de Torrejón de Ardoz y en colaboración con personal del Centro de Experimentación de El Arenosillo “CEDEA”. Se realizaron una serie de ensayos en banco de pruebas cuyos resultados serán analizados en un próximo artículo de este Boletín. De forma general, se realizaron caracterizaciones de los distintos elementos y se les sometieron a simulaciones de condiciones de carga y descarga que podrían encontrar en distintas configuraciones de red en una base en zona de operaciones, para evaluar la adecuación de estos sistemas a las necesidades planteadas por el Ministerio de Defensa. Los resultados fueron acordes a lo esperado, dentro del nivel de madurez de las tecnologías evaluadas y han servido para que las entidades participantes hayan podido evaluar las prestaciones de sus desarrollos en un laboratorio independiente con



Fig. 2. Montajes realizados para los ensayos de la primera fase del programa ARRENDAJO. (Fuente: propia).

procedimientos de ensayo similares, de forma que los resultados obtenidos pueden ayudarles en la mejora de estas tecnologías.

### Futuras acciones

La fase I de evaluación tiene prevista su continuación con el análisis de tecnologías de almacenamiento electroquímico con un mayor nivel de TRL, en las que se analizará su potencial uso en una microrred simulando las condiciones de uso en zona de operaciones. Posteriormente se tiene previsto realizar convocatorias para analizar de forma similar otras tecnologías basadas en pilas de combustible o almacenamiento mecánico, manteniendo el principio de neutralidad tecnológica.

La fase II de desarrollo tecnológico contará con instrumentos adaptados a los resultados de las evaluaciones y en función del grado de madurez tecnológica que, tal como se describe en la ETID 2020, podrán ser propios del Ministerio de Defensa o externos.

Por último, aquellas tecnologías que logren alcanzar grados de madurez elevados para su uso en entorno militar serán evaluados por parte de personal operativo en maniobras o campañas de evaluación a través de unidades como la Fuerza 2035.

El objetivo del programa, dentro del marco temporal de la ETID 2020 es obtener demostradores avanzados de algunas tecnologías de almacenamiento a la vez que se promueve el desarrollo de otras tecnologías menos maduras pero igualmente prometedoras y que sean complementarias.



# Tecnologías Emergentes

## Viendo lo invisible con óptica de ondas virtuales

**Autores: Adrián Jarabo, Julio Marco, Adolfo Muñoz, Diego Gutiérrez, Universidad de Zaragoza, I3A.**

**Palabras clave:** ondas virtuales, femtofotografía, láser, reflectancia luz, visión de escenas ocultas, línea de visión, transporte de luz, fotografía computacional.

**Líneas Tecnológicas ETID relacionadas:** 2.3.1, 2.3.2, 2.5.1, Línea 2.6.

### Introducción

En 1878, el fotógrafo inglés Eadweard Muybridge capturó su famosa serie *Horse in Motion*, la primera secuencia de fotografías que capturaba una escena dinámica usando la técnica fotográfica de *stop-motion*. Su invención no solo revolucionó la fotografía, inspirando el cinematógrafo de los hermanos Lumière; por primera vez se pudo analizar la dinámica del galope de un caballo basado en imágenes, permitiendo una mejor comprensión de la dinámica de la locomoción. Con la aparición de sistemas de captura cada vez más rápidos, dicho análisis se trasladó a sistemas cada vez más complejos. Así, casi 60 años después de la invención de Muybridge, Harold Edgerton demostró capturas de eventos ocurriendo en milésimas de segundo mediante técnicas

estroboscópicas ultrarrápidas, incluyendo estudios fotográficos de explosiones nucleares durante el desarrollo de la bomba atómica, o su icónica fotografía *Bullet through Apple* en la que congelaba en tiempo una bala atravesando una manzana (Figura 1, izquierda).

Inspirados por el trabajo pionero de Muybridge y Edgerton, en 2013 investigadores del MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) y de la Universidad de Zaragoza, presentaron un sistema de imagen ultrarrápida bautizado como *femtofotografía* [1]. La femtofotografía tomaba la idea de Edgerton y la explotaba hasta nuevos límites: por primera vez, se podían capturar eventos ocurriendo en billonésimas de segundo, velocidad suficiente como ver la propagación de la luz. A esa resolución temporal (un fotograma cada 2 picosegundos) la luz avanza menos de un milímetro por fotograma (Figura 1, derecha). Así, al igual que los trabajos de Muybridge y Edgerton permitieron estudiar la dinámica del mundo con una resolución temporal sin precedentes, la femtofotografía ha revolucionado los campos de visión por computador y reconocimiento de escenas. Problemas históricos como la detección de profundidad o detección de materiales, fundamentales en campos como la robótica o sistemas autónomos, son fácilmente resolubles con la información contenida en el

transporte de luz a escala de picosegundos.

Al margen de estos problemas clásicos, la enorme cantidad de información codificada en el dominio temporal ha abierto nuevas oportunidades y desafíos, permitiendo **ver lo invisible**: desde escenas con escasa iluminación, de poca visibilidad por la presencia de medios turbios como la niebla, e incluso totalmente ocluidas o fuera de la línea de visión (a través de esquinas) [2]. Todas estas modalidades de visión aumentada pueden tener un elevado número de aplicaciones en seguridad, robótica, vehículos autónomos o defensa.

Desafortunadamente, muchas de esas aplicaciones requieren invertir el transporte de luz, infiriendo numéricamente qué escena ha generado la señal medida por la cámara. Esto resulta extremadamente complejo y costoso, y requiere, en la mayoría de casos, realizar numerosas simplificaciones sobre el proceso físico subyacente. Esto limitaba significativamente la aplicabilidad de esta modalidad de imagen a condiciones de laboratorio muy controladas. Para solventar dichas limitaciones, investigadores de la Universidad de Zaragoza y de la *University of Wisconsin-Madison* demostraron recientemente que la información codificada en el dominio temporal del transporte de luz permitía generar en computación

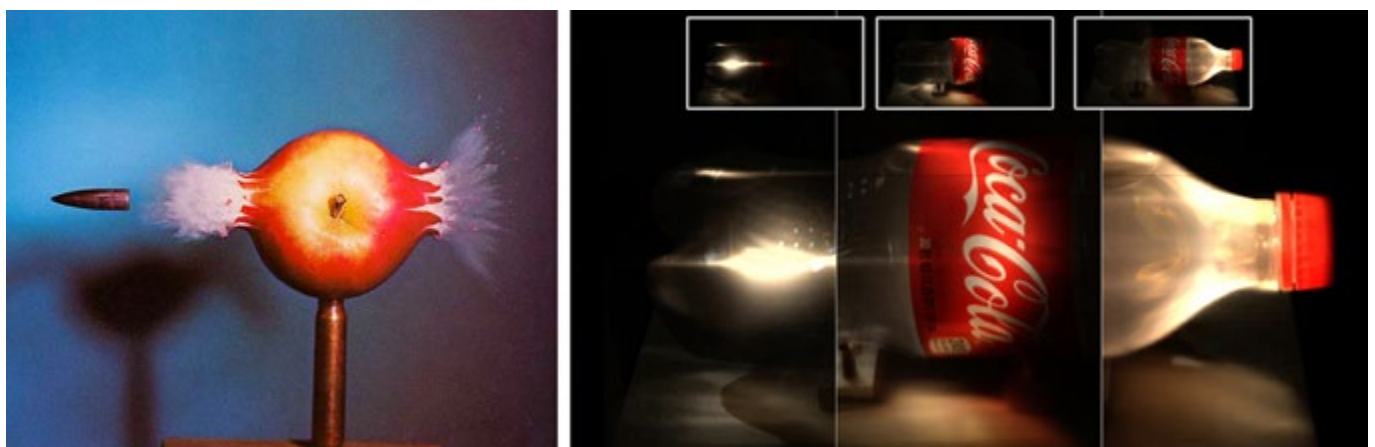


Fig. 1. En 1964, Doc Edgerton capturó su icónica imagen *Bullet through Apple* (© MIT Museum), en la que congelaba una bala atravesando una manzana a alrededor de 850 m/s (izquierda). Casi 50 años después, Velten y colegas introdujeron femtofotografía, una tecnología capaz de capturar la luz en movimiento a casi 300.000 km/s, a un billón de fotogramas por segundo (derecha). La imagen es una composición de los tres fotogramas en el que un pulso láser viaja desde el fondo de la botella hasta el tapón. (Fuente: Jarabo y otros, 2017. *Vis. informatics*. 1).

## Tecnologías emergentes

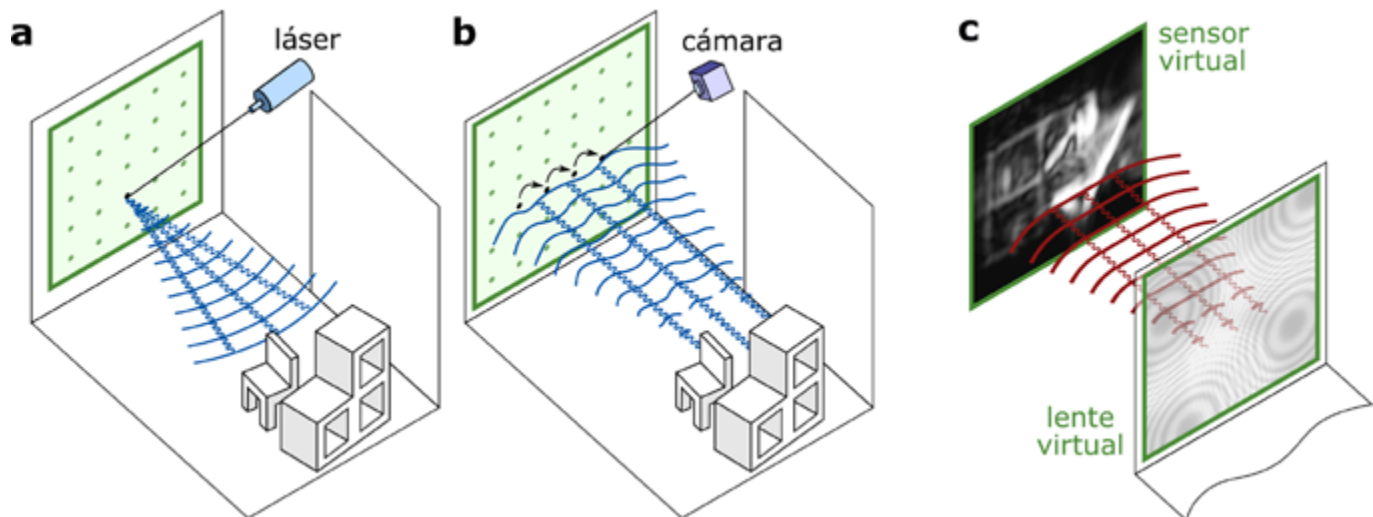


Fig. 2. Reconstrucción de escenas ocluidas como cámara virtual: a) La información de la escena ocluida es capturada iluminando la superficie visible (en verde) con un láser; b) la luz reflejada desde la escena de vuelta a la superficie visible es capturada por la cámara. c) Transformando computacionalmente la luz capturada por la cámara en ondas virtuales (*phasor field*) podemos transformar la superficie visible en una lente virtual, que nos permite enfocar en la escena ocluida de forma análoga a la fotografía convencional. Eso nos permite fotografiar escenas ocluidas. (Fuente: Liu y otros, 2019. *Nature* 572).

un campo de ondas virtuales (*phasor fields*) que se propagaban con los mismos principios que las ondas electromagnéticas. Esta observación dio lugar a una aplicación sorprendente: utilizando principios bien establecidos de óptica clásica se podían generar sistemas ópticos virtuales en computación, que permitían ver a través de esquinas como si se usase un sistema óptico convencional. La gran ventaja de este enfoque es que, al igual que los sistemas ópticos convencionales, se pueden reconstruir escenas de complejidad arbitraria, sin ninguna limitación impuesta por ningún modelo de formación de imagen. Así, por primera vez se podía *fotografiar computacionalmente* escenas de tamaño y complejidad real fuera de la línea de visión.

### Viendo escenas fuera de la línea de visión con *phasor fields*

El acceso a la información temporal del transporte de luz mediante imagen ultrarrápida ha dado lugar a un emergente campo en la visión por computador que, en lugar de centrarse en reconocer y reconstruir zonas directamente visibles por parte del sensor, reconstruye partes de la escena fuera de la línea de visión (NLOS, del inglés “*non-line of sight*”). Para ello, se utiliza la iluminación que la escena ocluida refleja de forma indirecta sobre una superficie visible por la cámara. La Figura 2 (a,b) muestra la configuración: se utiliza un sistema de imagen con

iluminación activa controlada, en concreto un pulso láser (la iluminación ambiente se considera ruido en la señal). Dicho láser es emitido hacia la superficie visible, que lo refleja de manera difusa iluminando la escena ocluida. La escena ocluida refleja dicha iluminación indirecta de vuelta a la superficie visible, y ésta es capturada por la cámara.

Debido a que tenemos información del dominio temporal del transporte de luz a escala de picosegundos, podemos calcular el tiempo que le ha costado a un fotón viajar desde la fuente de luz (el láser) hasta la cámara. Este tiempo está directamente relacionado con la distancia recorrida por el fotón desde la superficie visible hacia la escena ocluida, y de vuelta a la superficie visible. Por tanto, el tiempo de vuelo del fotón nos da pistas de dónde ha interactuado el fotón dentro de la escena ocluida, y se puede usar para inferir matemáticamente su camino mediante una inversión del proceso físico del transporte de luz. Sin embargo, aunque este enfoque se ha mostrado moderadamente efectivo en condiciones de laboratorio muy controladas, impone un gran número de limitaciones en las escenas que se pueden reconstruir: objetos aislados de alta reflectancia, en condiciones con poca o nula iluminación ambiental. Esto limita significativamente el rango de aplicabilidad de esta tecnología en situaciones reales.

Este tipo de limitaciones no existen cuando se captura con una cámara una escena directamente visible (LOS, del inglés “*line of sight*”). En ese caso, la cámara es agnóstica a la complejidad del transporte de luz que ocurre en la escena: simplemente toma el campo electromagnético incidente en la apertura, el sistema de lentes lo enfoca en el sensor y el sensor captura el campo enfocado. Motivados por esta observación, Liu y colegas [3] propusieron transformar el problema de reconstrucción de escenas NLOS, en un problema de reconstrucción **LOS virtual**. Para ello, observaron la información en el dominio temporal del transporte de luz en la escena ocluida capturada en la superficie visible, se puede transformar de forma **computacional** un conjunto de ondas virtuales (*phasor fields*) con un comportamiento análogo al de las ondas electromagnéticas en la apertura de una cámara convencional. Estas ondas virtuales transforman la superficie visible en una apertura virtual orientada hacia la escena ocluida, permitiendo modelar todo proceso de emisión, transporte y captura de dichos *phasor fields* utilizando el conocimiento existente en óptica de Fourier. La consecuencia fundamental es que es posible definir computacionalmente emisores y cámaras virtuales sobre las superficies visibles sobre las que capturamos la información de la escena ocluida, y fotografiarla desde nuestra cámara virtual mediante computación

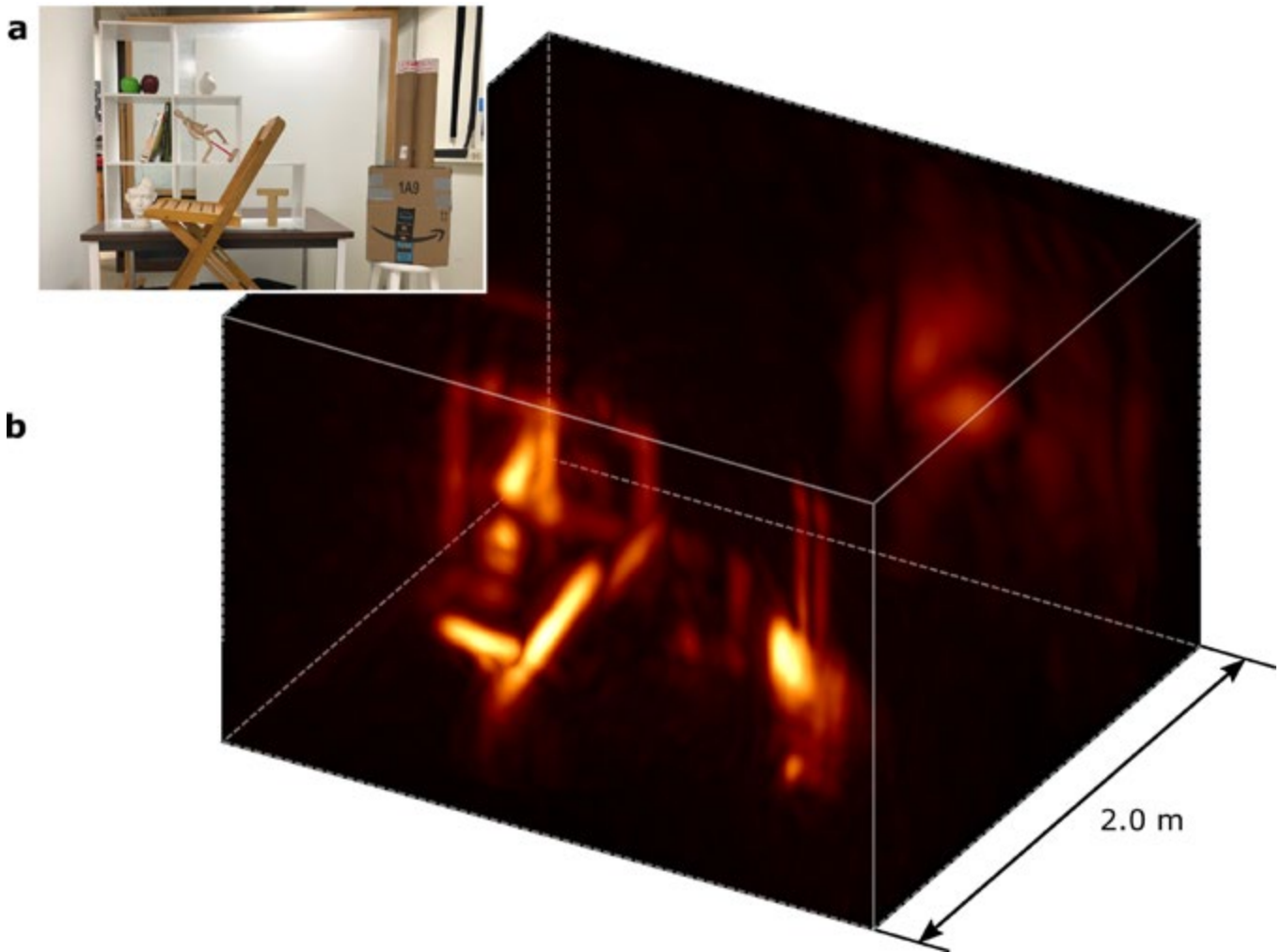


Fig. 3. Reconstrucción de una escena ocluida compleja. a) Fotografía de la escena vista desde la superficie visible por la cámara. La escena contiene oclusiones, múltiples reflectancias, gran tamaño, y ruido en forma de luz ambiental y múltiples interreflexiones. b) Visualización 3D de la escena reconstruida usando *phasor fields*

(Fuente: Liu y otros, 2019. *Nature* 572).

(Figura 2, c). Eso permite, por primera vez, fotografiar escenas ocultas independientemente de su tamaño y complejidad, y de forma robusta respecto al ruido en la captura o a la iluminación ambiental en la escena.

### Creando cámaras virtuales

Siguiendo la analogía de la cámara virtual, la iluminación que llega a una superficie difusa es equivalente a la recogida por un sensor fotográfico desnudo (sin lente, *bare sensor*), en el que sólo se recoge información de la amplitud del campo incidente (es decir, la intensidad). Esto resulta en una enorme pérdida de información, ya que la información de fase del campo, así como sus altas frecuencias se pierden. En fotografía tradicional, esto se evita posicionando lentes frente al sensor, que enfocan el campo

incidente en determinados puntos del sensor, transformando la fase del mismo. Sin embargo, esto no es posible en superficies arbitrarias.

En este sentido, la mayoría de métodos de reconstrucción de escenas NLOS tratan este problema: tienen que reconstruir la escena a partir de la imagen desenfocada que llega a la pared directamente visible (el sensor virtual). Es la diferencia clave resultante de la introducción de *phasor fields*: debido a que tenemos la información completa de nuestro campo virtual, incluyendo amplitud y fase a su llegada al sensor virtual, podemos introducir tantas lentes como queramos de forma virtual. Estas lentes virtuales operan modificando la fase incidente, lo cual nos permite *enfo-car* una imagen de la escena oculta con nuestra cámara virtual.

Esta flexibilidad para introducir sistemas ópticos arbitrarios de forma computacional tiene un enorme potencial para fotografiar escenas ocultas. Por ejemplo, nos permite definir una cámara que enfoque puntos individuales en la escena oculta, por lo que es posible reconstruir representaciones tridimensionales de la escena, como se observa en la Figura 3. También nos permite generar de forma virtual patrones de iluminación arbitrarios en la escena oculta, lo que nos permite trasladar el vasto conocimiento en técnicas de iluminación estructurada al dominio de las escenas ocluidas. Estas técnicas de iluminación estructurada son comunes en sensores tridimensionales utilizados en robótica, y tienen el potencial de permitir capturas de muy alta resolución de la escena oculta.

# Tecnologías emergentes

## Aplicaciones y trabajo futuro

La tecnología de imagen ultra-rápida, y en concreto su aplicación a reconstrucción de escenas fuera de la línea de visión, tiene un enorme potencial en campos como la robótica, los vehículos autónomos, situaciones de rescate, seguridad o defensa. La capacidad de reconocer y reconstruir escenas ocluidas permitiría planificar movimientos y detectar potenciales amenazas de forma segura. Una muestra de este potencial es la inversión del Departamento de Defensa de EE.UU. a través de su Agencia de Investigación Avanzada (DARPA) en explorar los límites de esta tecnología a través del programa REVEAL [4]. El salto tecnológico propiciado por *phasor fields*, permitiendo reconstruir escenas complejas, de geometría y materiales arbitrarios, y con iluminación ambiente acerca el objetivo final del uso de esta tecnología en condiciones reales, fuera de laboratorio.

Esta tecnología también tiene un gran potencial en aplicaciones de exploración remota (*remote sensing*) y mapeo en superficies complejas como cuevas, cavidades y simas submarinas, o glaciares. En este contexto, el programa PERISCOPE de la NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) plantea el uso de tecnología de reconstrucción de geometría no visible para cartografiar de forma remota cuevas lunares [5], con unos primeros resultados (en la Tierra) muy prometedores.

Por supuesto, para la adopción de la imagen ultrarrápida en entornos realistas de robótica, vehículos autónomos o seguridad aún se requiere de hardware más robusto, portable y barato. Los sensores actuales requieren múltiples medidas y tiempos de exposición de varios segundos, lo cual limita la reconstrucción en tiempo real. El desarrollo de sensores capaces de detectar fotones individuales (*single photon detectors*, SPADs) de gran resolución permitirá hacer un gran número de capturas en paralelo, potencialmente permitiendo tiempos de exposición de decenas de microsegundos, suficientes para tiempo real.

Por otra parte, los entornos reales tienen una enorme complejidad, tanto geoméricamente como en términos de materiales y condiciones de visibilidad. Encontrar superficies adecuadas para su uso como cámaras virtuales

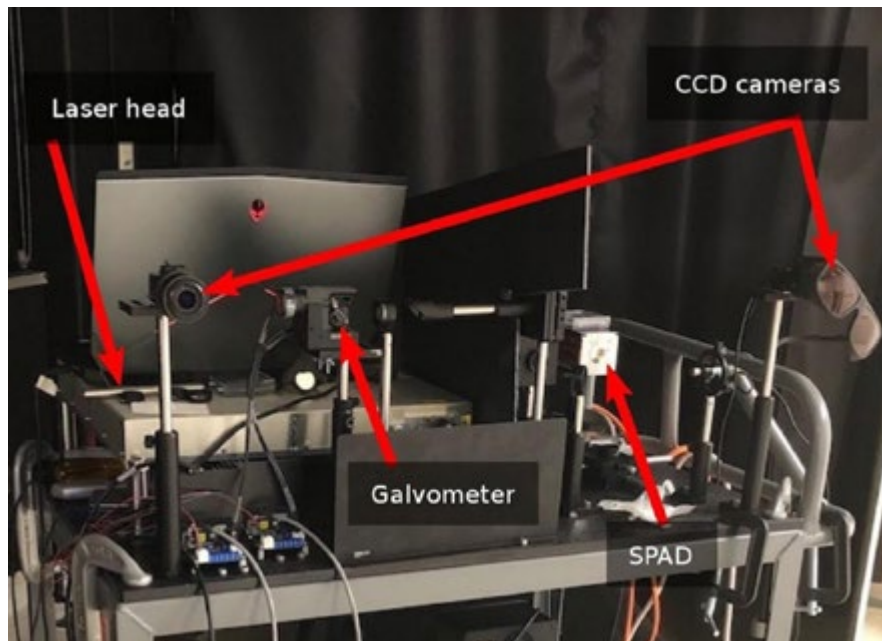


Fig. 4. Sistema de imagen utilizado para la visión de escenas ocluidas. Utilizando un sensor ultrarrápido con sensibilidad para fotones individuales (SPAD, *single photon avalanche diode*) y un láser pulsado, es posible capturar la respuesta del transporte de luz a escala de picosegundo. Esta respuesta temporal permite implementar en computación cámaras virtuales capaces de fotografiar escenas ocultas. Este tipo de sensores se está empezando a producir en masa para su uso en sistemas LiDAR, e incluso en los recientes iPhone 12. (Nótese que el par de cámaras convencionales se usan por motivos de calibración en laboratorio, y no son necesarias. Fuente: [3]).

no es siempre posible, lo cual requerirá de nuevas técnicas de calibración para poder utilizar dichas superficies para observar a través de esquinas. Más complejo aún son las condiciones de visibilidad reducidas, debido a la presencia de medios como p.ej. niebla, humo o agua en entornos subacuáticos. Estos casos son particularmente complejos incluso en escenas en la línea de visión, debido a la degradación de la señal debido a la interacción de la luz con los medios. En estos casos, el potencial de los *phasor fields* es enorme: debido a que podemos controlar computacionalmente cómo emitimos y capturamos mediante de sistemas de lentes virtuales, podemos adaptar los *phasor fields* de modo que pase inalterado por el medio, de modo que éste no afecte a la visibilidad en la escena. Experimentos iniciales a este respecto son enormemente prometedores, y podrían dar lugar a sistemas ópticos robustos a la presencia de medios turbios como niebla en vehículos autónomos, agua en sistemas de exploración submarina, o incluso piel en tecnología óptica de imagen médica.

Finalmente, el campo de imagen NLOS, y en concreto la tecnología

basada en *phasor fields*, ha demostrado que podemos ver objetos ocultos a través de esquinas. Pero también que la señal de rebotes de alto orden (múltiples rebotes de iluminación) en la escena oculta es reconstruible. Esto abre la puerta a definir cámaras virtuales en la escena oculta, y potencialmente ver a través de dos o más esquinas en un futuro cercano.

## Referencias

- [1] Velten y otros, 2013. *ACM Trans. Graph.* 32, 44
- [2] Jarabo y otros, 2017. *Vis. Informatics.* 1
- [3] Liu y otros, 2019. *Nature* 572
- [4] REVEAL, *Defense Advanced Research Programs Agency* (DARPA): <https://www.darpa.mil/program/revolutionary-enhancement-of-visibility-by-exploiting-active-light-fields>
- [5] PERISCOPE, NASA *Innovative Advanced Concepts* (NIAC): <https://www.nasa.gov/content/periscope-periapsis-subsurface-cave-optical-explorer/>

# Incremento de la sensibilidad de dispositivos de detección de agentes de guerra biológica utilizando soportes nanoestructurados biofuncionalizados

**Autores:** Laura González López, Matilde Gil García, Inés Peraile Muñoz, Gabriel Rozas Sanz, Nushin Alba Dabbagh Escalante, Juan Carlos Cabria Ramos y Paloma Lorenzo Lozano, Área de Defensa Biológica, Departamento de Defensa NBQ, Subdirección General de Sistemas Terrestres, INTA e Ingeniería de Sistemas para la Defensa de España, ISDEFE.

**Palabras clave:** agentes de guerra biológica, inmunobiosensor, simulante, soporte nanoestructurado, dispositivos de detección.

**Líneas Tecnológicas ETID relacionadas:** 10.2.1, 10.2.2, 10.2.4, 10.2.5, 10.2.7.

## Introducción

La producción de agentes biológicos, debido al creciente desarrollo tecnológico, es relativamente sencilla. Algunos de estos agentes, por sus características de infectividad, toxicidad, patogenicidad y transmisibilidad, así como su facilidad para ser diseminados, son susceptibles de ser utilizados como agentes de guerra

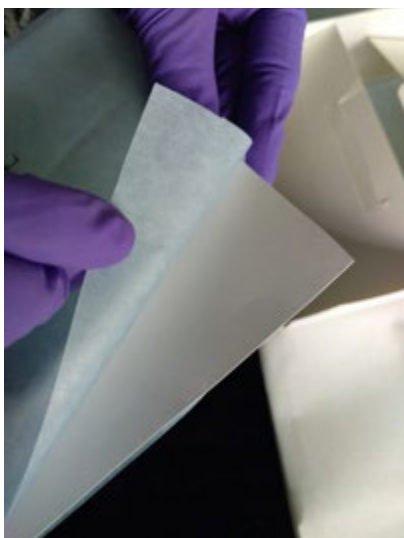


Figura 2. Membrana Zprobe, Bio-Rad Laboratories, S.A. (Fuente: propia).

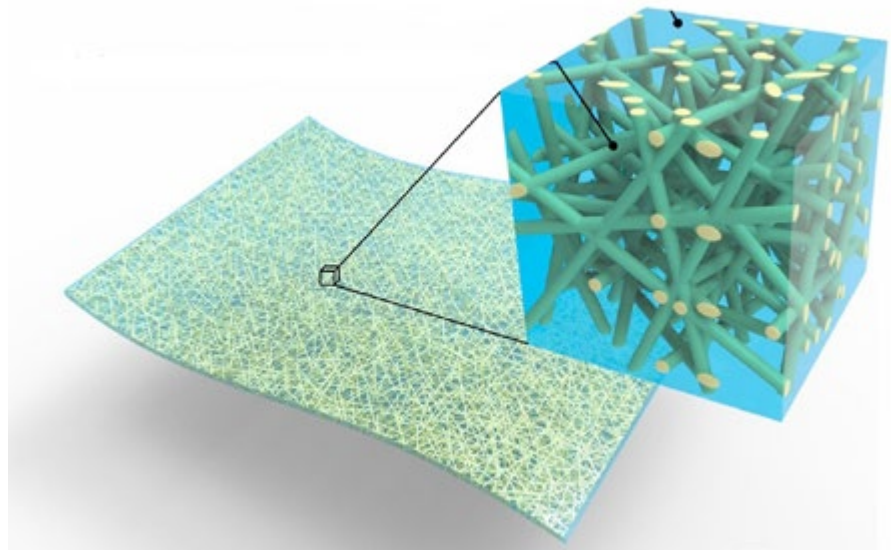


Figura 1. Soporte nanoestructurado. (Fuente: Fu et al., 2016. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1600422113](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1600422113)).

biológica, constituyendo un riesgo real para la población. Estos agentes pueden ser dirigidos contra la población, los cultivos y el ganado [1], provocando efectos devastadores en la salud (mortalidad, morbilidad, incapacidad) y en la economía (cosecha fallida, muerte del ganado, inversión en salud y seguridad) de los países [2].

A pesar de la gran participación de la comunidad internacional en la Convención para la prohibición de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas [3], hay varios países sospechosos de almacenar agentes biológicos con fines ofensivos. Por ello, la mayoría de los países se han visto obligados a invertir en la investigación y en el desarrollo de técnicas de detección e identificación de dichos agentes, siendo un objetivo prioritario el diseño de dispositivos que permitan una identificación temprana *in situ* lo más específica y sensible posible, de bajo coste, alta estabilidad, fáciles de usar y miniaturizables.

El Área de Defensa Biológica del Departamento de Sistemas de Defensa NBQ de la Subdirección General de Sistemas Terrestres del Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial «Esteban Terradas» (INTA) participa en distintas actividades de I+D+i para el desarrollo y optimización de métodos de detección temprana e identificación de agentes biológicos de interés en Defensa. Parte de esta actividad se engloba dentro de la participación en distintos proyectos, tanto europeos

(Programa Horizonte 2020, Proyectos de la Agencia Europea de Defensa) como nacionales (Plan Estatal).

En el marco de los proyectos del Plan Estatal, financiados por MINECO/FEDER, uno de los más recientes en los que ha tomado parte el Área de Defensa Biológica, en colaboración con la empresa Tecnalia y el Centro de Tecnología Nanofotónica de la Universidad Politécnica de Valencia, ha sido el proyecto coordinado OPTONANOSSENS (TEC2015-63838-C3-2-R). El objetivo de este proyecto es el desarrollo de un dispositivo de detección de toxinas y agentes patógenos basado en un biosensor óptico nanométrico en el que se utilizan, como soporte para la inmovilización de anticuerpos, nanofibras de nylon con 5% de piridina.

Un biosensor es un dispositivo analítico que transforma procesos biológicos en señales eléctricas u ópticas, permitiendo su cuantificación. En función de la naturaleza del proceso biológico, los biosensores pueden ser de distintos tipos. Los inmunobiosensores, basados en reacciones inmunológicas (unión específica antígeno-anticuerpo), constituyen una buena alternativa para su uso en dispositivos de detección, ya que esta unión es sensible, rápida y altamente específica [4, 5]. En estos biosensores el umbral de detección viene dado por el sistema de sensado acoplado al biosensor, mientras que la especificidad es fruto de la unión

## Tecnologías emergentes

antígeno-anticuerpo [6]. Los inmunobiosensores son utilizados en diversos campos, como control ambiental, diagnóstico clínico, industria alimentaria, seguridad y defensa [7, 8, 9].

El uso de soportes nanoestructurados fabricados mediante *electrospinning* o electrohilado (estiramiento coaxial de una solución polimérica sometida a altos campos eléctricos) está en expansión debido a las diferentes propiedades que presentan, como una gran relación superficie/volumen, elevada porosidad, tamaño de poro regulable y la capacidad de dotarlos de funcionalidades. La funcionalización o biofuncionalización es un procedimiento que permite crear una unión estable entre la superficie de un material y diversos elementos bioactivos como, por ejemplo, anticuerpos [10, 11].

### Objetivos

El objetivo de este trabajo es demostrar la mayor capacidad de unión de antígeno (inmuncaptura) que proporciona el soporte nanoestructurado funcionalizado con anticuerpos, por su mayor relación superficie/volumen (Fig. 1), respecto a una superficie planar, determinando la máxima sensibilidad que se puede alcanzar en el dispositivo final de sensado.

### Metodología

Para ello se ha realizado un estudio con concentraciones crecientes de antígeno (simulante de toxinas proteicas, agentes de guerra biológica) en nanofibras fabricadas con diferente tiempo de electrohilado y en superficies planares de composición química similar, ambas biofuncionalizadas (Fig. 2). Las nanofibras fueron fabricadas por Tecnalia mediante la técnica de *electrospinning* con diferentes tiempos de electrohilado (10, 20 y 40 minutos) y una composición de 6 % de poliamina y 5% de piridina. La superficie planar ensayada fue la membrana Zprobe, proporcionada por Bio-Rad Laboratories, S.A.

En el sistema de inmuncaptura se emplean anticuerpos, unidos a un soporte, lo que permite la unión del antígeno a valorar. Los anticuerpos más utilizados en diagnóstico son los anticuerpos de tipo IgG. Estos anticuerpos presentan una región variable (Fab) que se une específicamente a determinadas regiones del antígeno (denominadas epítipo).

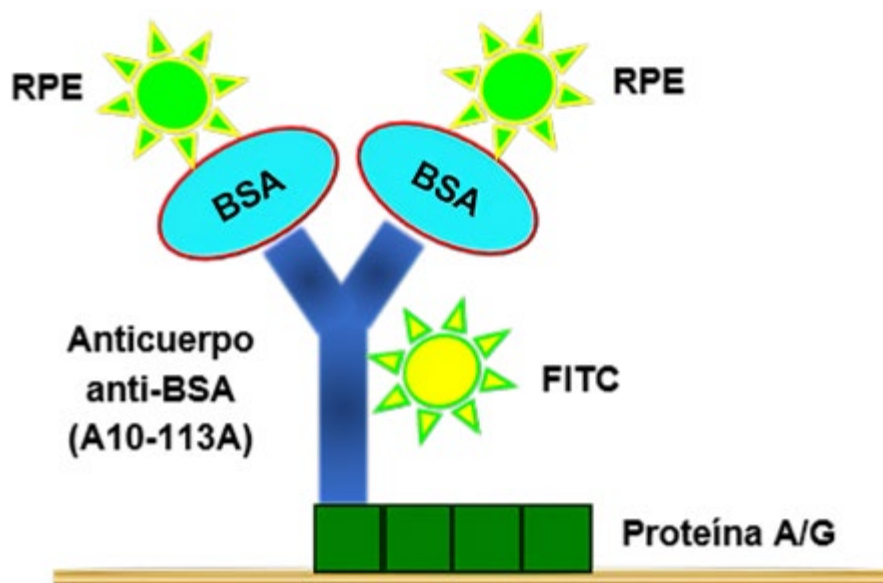


Figura 3. Esquema del sistema de inmuncaptura. (Fuente: propia).

También presenta una región constante (Fc) que es común a los anticuerpos dentro de una misma especie. Basándonos en estudios previos de los autores [4], el método utilizado para inmovilizar el anticuerpo en las superficies ensayadas (biofuncionalización) fue la inmovilización a través de proteína mediadora A/G. La proteína mediadora permite una buena orientación de la región de unión al antígeno (Fab), al unirse a la región Fc del anticuerpo, facilitando así la interacción antígeno-anticuerpo. En el sistema de inmuncaptura desarrollado en este trabajo se utilizó como antígeno un simulante de toxina proteica (por ejemplo, ricina), la albúmina de suero bovino (BSA). El anticuerpo utilizado fue un anticuerpo policlonal de oveja anti-BSA (Fig. 3).

Con el objeto de monitorizar el proceso de inmuncaptura de un modo directo, tanto el antígeno (BSA) como el anticuerpo (anti-BSA) utilizados se marcaron con diferentes moléculas que emiten fluorescencia a distintas longitudes de onda después de ser excitadas con luz (fluoróforos). El antígeno (BSA) fue marcado con ficoeritrina (RPE), que emite a una longitud de onda de 576 nm, y el anticuerpo con fluoresceína (FITC), que emite a una longitud de onda de 521 nm. De esta forma, se puede cuantificar la densidad de anticuerpo inmovilizado y de antígeno (BSA) inmuncapturado de manera independiente, además de obtener la eficiencia del sistema de inmuncaptura, es decir, el cociente entre la cantidad de

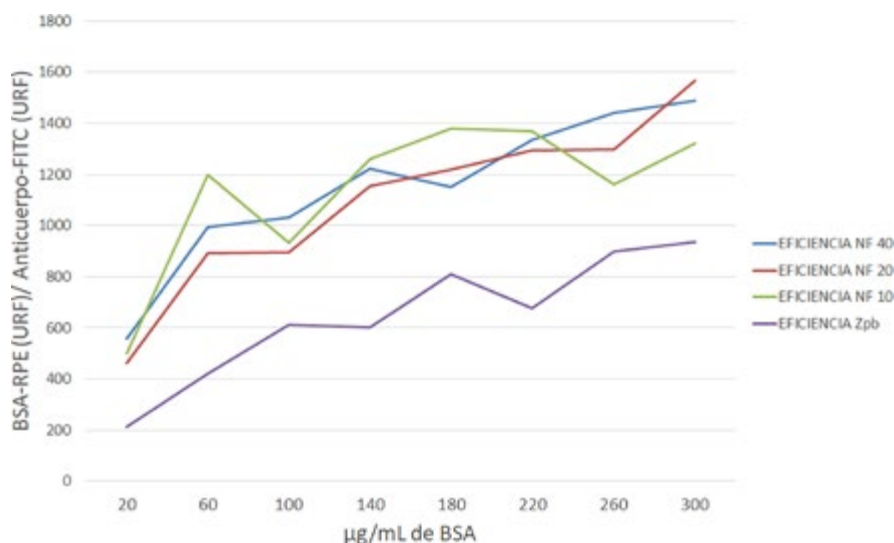


Figura 4. Eficiencia del sistema de inmuncaptura. (Fuente: propia).

antígeno capturado y la cantidad de anticuerpo inmovilizado en cada una de las superficies ensayadas. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente mediante un *One-Way ANOVA* y *post-test Tukey* con el programa *GraphPad Prism*.

### Resultados y discusión

Los resultados obtenidos muestran que el soporte nanoestructurado (NF) presenta mayor eficiencia de inmunocaptura que la superficie planar ensayada (membrana Zprobe) (Fig. 4). Esto concuerda con el hecho de que las nanofibras presentan una mayor relación superficie/volumen y porosidad.

La sensibilidad máxima alcanzada en el sistema de inmunocaptura utilizando superficies nanoestructuradas (NF) fue de 0,625 µg/mL de antígeno BSA-RPE (Fig 5).

El tiempo de electrohilado en la fabricación de nanofibras no es relevante respecto a la eficiencia y la sensibilidad del sistema de inmunocaptura, ya que no se observan diferencias significativas cuando se utilizan nanofibras fabricadas con tiempos de deposición de 10, 20 o 40 minutos

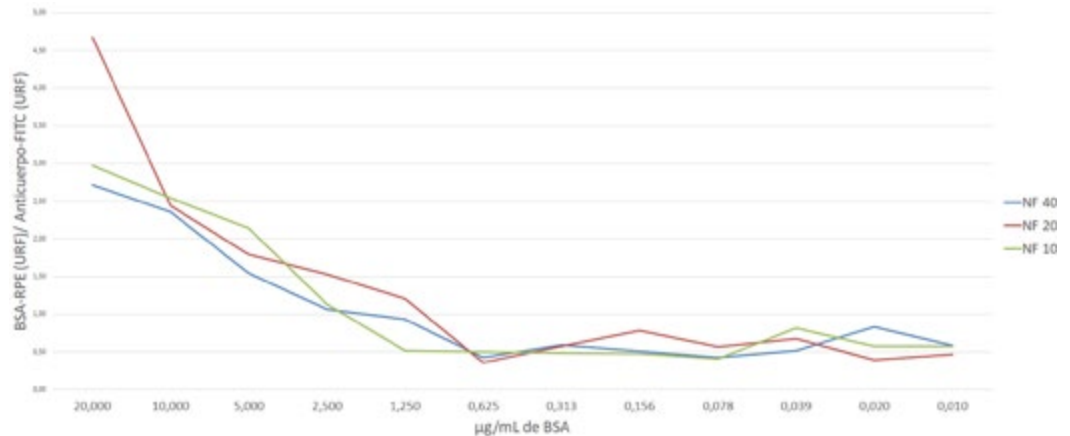


Figura 5. Sensibilidad del sistema de inmunocaptura. (Fuente: propia).

como superficie de inmovilización de los anticuerpos.

### Conclusiones

Los datos obtenidos demuestran que el uso de las nanofibras como soporte para la inmovilización de anticuerpos confiere una mayor sensibilidad al dispositivo final, ya que es capaz de inmunocapturar mayor cantidad de antígeno frente al uso de superficies planares comerciales.

### Aplicaciones futuras

La incorporación de soportes nanoestructurados en dispositivos de detección de agentes biológicos supone un incremento en la sensibilidad de estos sistemas. Este soporte, en

combinación con el sensado nanofotónico, ofrece una alternativa a los dispositivos disponibles en el mercado debido a su rápida respuesta, fácil manejo y bajo coste. El uso de este tipo de dispositivos por los equipos de primera intervención del Ejército y las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado supondría una mejora en cuanto a la respuesta frente a un incidente NBQ, facilitando una actuación precoz que permita mitigar la amenaza.

### Agradecimientos

Los trabajos recogidos en este artículo están incluidos en el proyecto coordinado OPTONANOSENS TEC2015-63838-C3-2-R financiado con fondos MINECO/FEDER.

### Referencias

- [1] Thavaselvam D, Vijayaraghavan R. *Biological warfare agents*. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2010;2(3):179-188.
- [2] Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP. *The Economic Impact of a Bio-terrorist Attack: Are Prevention and Postattack Intervention Programs Justifiable?* *Emerging Infectious Diseases*. 1997;3(2):83-94.
- [3] Texto de la Convención para la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción (CABT) <http://www.unog.or>.
- [4] Peraile I, Gil M, Guamán CE, González L, Cabria JC, Lorenzo P. Optimización del proceso de inmovilización de anticuerpos en inmunobiosensores. *Sanidad Militar (ISSN 1887-8571)*. 2018; 74(3): 151-156.
- [5] Petrakova AV, Urusov AE, Gubaydullina MK, Bartosh AV, Zherdev AV, Dzantiev BB. "External" antibodies as the simplest tool for sensitive immunochromatographic tests. *Talanta*. 2017 Dec 1;(175):77-81.
- [6] Sharma S, Byrne H, O'Kennedy RJ. *Antibodies and antibody-derived analytical biosensors*. *Essays Biochem*. 2016 Jun 30;60(1):9-18.
- [7] Cruz HJ, Rosa CC, Oliva GC. *Immunosensors for diagnostic applications*. *Parasitol Res*. 2002; 88(13 Suppl 1): S4-7.
- [8] Koch S, Wolf H, Danapel C, Feller KA. *Optical flow-cell multichannel immunobiosensor for the detection of biological warfare agents*. *Biosens Bioelectron*. 2000;14(10-11):779-784.
- [9] Matatagui D, Fontecha JL, Fernández MJ, Gràcia I, Cané C, José Pedro Santos JP, Horrillo MC. *Love-Wave Sensors Combined with Microfluidics for Fast Detection of Biological Warfare Agents*. *Sensors*. 2014;14:12658-12669.
- [10] Mohammadzadehmoghadam S, Dong Y, Barbhuiya S, Guo L, Liu D, Umer R, Qi X, Tang Y. *Electrospinning: Current Status and Future Trends*. *Nano-size Polymers: Preparation, Properties, Applications*. Springer; 2016.
- [11] Peraile I, Lorenzo P, Muriello N, Maudes J, Rozas G, Pérez A, González L, Cabria JC, Gil M. *Biofunctionalization of nylon nanofibers to be used in immunobiosensor for biological warfare agents detecting*. In *Global progress in applied microbiology: a multidisciplinary approach*. Méndez-Vilas, A., 2018.

# Actuadores de plasma y su aplicación a los RPAS

**Autores:** Antonio J. Conesa Torres, Ángel Cabrera Revuelta y Mario Sánchez García, INTA.

**Palabras clave:** actuadores de plasma, control de flujo, UAV, RPAS.

**Líneas Tecnológicas ETID relacionadas:** 7.2.1; 7.4.2.

## Introducción

La denominación genérica “actuadores de plasma” se utiliza para referirse a un amplio número de dispositivos basados en el uso de descargas eléctricas a presión atmosférica. La actuación de estos elementos va a permitir la modificación de la estructura de un flujo proporcionando la posibilidad de control sobre superficies sustentadoras o sobre otras superficies sometidas a la acción de una corriente fluida.

El plasma, cuarto estado de la materia, es un gas ionizado, es decir, un gas al que se le ha dado energía, normalmente en forma térmica o mediante un campo electromagnético de gran intensidad, hasta llegar al punto de que algunos electrones se liberan de la unión que tienen con sus átomos.

En este estado de la materia están conviviendo electrones, iones

positivos y negativos, radicales libres y otros elementos sin vínculo de unión entre sí, presentando un comportamiento colectivo caracterizado por su alta conductividad y respuesta elevada a campos electromagnéticos.

El actuador de plasma convierte una entrada eléctrica en una salida física deseada para el control de flujo, añadiendo energía o momento al flujo. Forman parte de los dispositivos de control activos, actuando únicamente cuando existe una necesidad y como su nombre indica pueden ser activados o suspendidos cuando se estime conveniente, aunque ello implica un consumo de energía y un aumento en la complejidad del sistema.

A lo largo del estudio se emplearon actuadores de plasma de descarga de barrera dieléctrica superficial (SDBD) debido a las ventajas que su uso aporta como son su simplicidad, robustez, tiempos de respuesta rápidos, posibilidad de un funcionamiento continuo o discontinuo, no tienen piezas móviles (fiabilidad mecánica), bajo peso (que implica menos problemas de inercia), fácil instalación y aplicación en la superficie permitiendo su reacondicionamiento, capacidad de control en tiempo real a altas frecuencias y bajo consumo de energía. Sin embargo, presentan como inconvenientes la necesidad de usar altas tensiones, problemas asociados con la interferencia electromagnética y la

baja eficiencia en la conversión de energía.

Un actuador de plasma SDBD, en su configuración más simple, consta de dos electrodos metálicos colocados a ambos lados de un medio dieléctrico y dispuestos de forma asimétrica. Las características del actuador vienen determinadas por el material del que están fabricados los electrodos, por sus dimensiones: longitud  $x$  ancho  $x$  altura ( $L \times W \times h$ ), la distancia o gap de separación entre los mismos ( $g$ ) y por el tipo y ancho del material dieléctrico empleado ( $d$ ). Un esquema del actuador se puede ver en la figura 1.

Cuando se aplica a los electrodos una señal de corriente alterna de alta tensión, que excede el umbral de ruptura dieléctrica, el aire a ambos lados del material dieléctrico se ionizará. El electrodo conectado a tierra se recubre con un material aislante evitando la formación de plasma, recibiendo el nombre de electrodo encapsulado, mientras que el otro recibe el nombre de electrodo expuesto.

El aire débilmente ionizado, que se encuentra sobre el dieléctrico que cubre el electrodo encapsulado, está sometido a un gradiente del campo eléctrico producido por la configuración del electrodo, dando como resultado una fuerza en la dirección de la disminución del potencial de campo eléctrico que actuará sobre las moléculas neutras del fluido

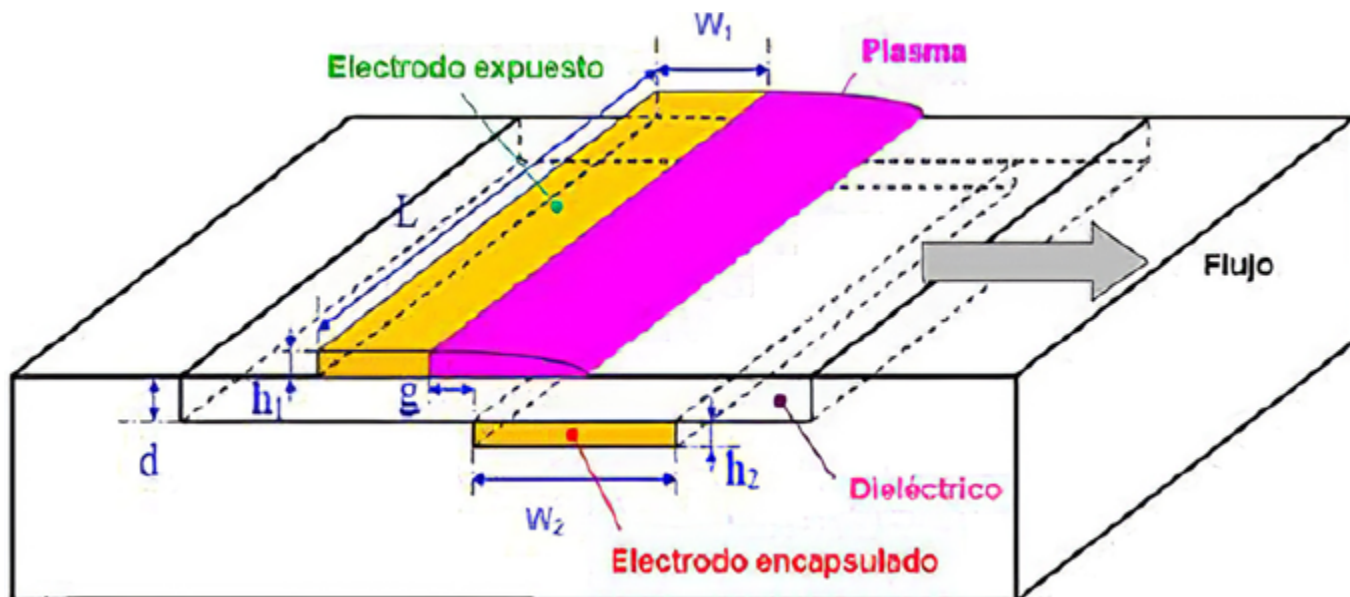


Figura 1. Esquema actuador. (Fuente: propia).



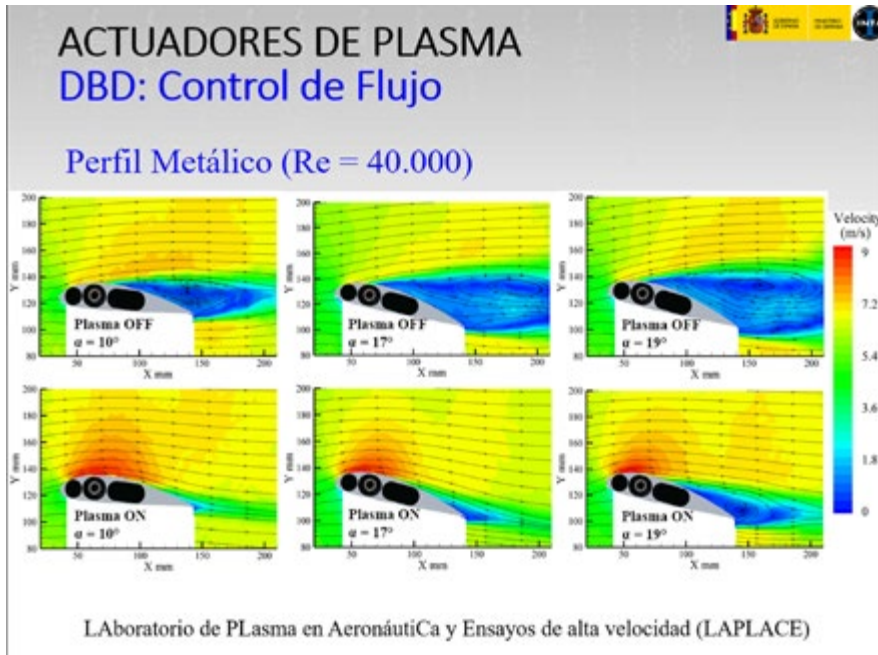


Figura 2. Evolución adherencia flujo a  $Re = 40000$ . (Fuente: propia).

de trabajo. La velocidad del viento iónico producido por un actuador de plasma aumenta con la tensión y frecuencia aplicadas. Su velocidad máxima está muy cerca de la superficie, aproximadamente 0,5–1,0 mm por encima de ella. Este viento iónico inducido por un SDBD puede modificar las propiedades de la capa límite y, por lo tanto, la estructura del campo fluido.

**Ensayos preliminares**

Previo a la realización de los ensayos en Túnel para medir las fuerzas y momentos aerodinámicos, se llevaron a cabo una serie de comprobaciones con un perfil metálico NACA 4418. Mediante la técnica PIV (*Particle Image Velocimetry*) se obtuvieron los mapas de velocidades, comprobándose la efectividad de los actuadores previamente diseñados. En las imágenes se puede observar que es posible re-adherir el flujo, para distintos números de *Reynolds* y ángulos de ataque.

**Configuración experimental**

Los ensayos del modelo de UAV se realizaron en el Túnel de Viento N° 2, del Área de Aerodinámica Experimental del INTA. La instalación es de circuito cerrado con una cámara de ensayos abierta. El modelo se sujetó mediante un dardo o *sting*, pudiéndose variar tanto el ángulo de ataque como el de resbalamiento.

La velocidad máxima del viento es de 50 m/s con números *Reynolds* de  $3,8 \times 10^6 / m$

Para la medida de fuerzas y momentos aerodinámicos se instaló, dentro del modelo UAV, una balanza interna compuesta de seis puentes de *Wheatstone* cada uno de ellos con cuatro bandas extensiométricas, dando sus resultados en ejes balanza, por lo que el sistema de coordenadas se mueve

con el modelo. Estos puentes de *Wheatstone* pueden estar sujetos a interferencias electromagnéticas y corrientes parásitas, comprobándose durante los ensayos que esta influencia fue despreciable

El modelo utilizado, para la aplicación experimental del concepto de control de flujo mediante actuadores de plasma, es una réplica a escala, de un 52%, del blanco aéreo, sistema empleado para simular amenazas reales y futuras de proyectiles, constituyendo, además, una plataforma ideal para la investigación sobre tecnologías de UAV de alta velocidad, figura 4.

**Resultado y análisis**

El objetivo del proyecto es demostrar que la actuación del plasma puede modificar el flujo sobre las superficies de sustentación (planos de ala y cola en V) del vehículo no tripulado con el fin de mejorar sus actuaciones y controlar su vuelo. En particular demostrar que mediante esta técnica se logra; aumentar el ángulo de ataque de entrada en pérdida, retrasar la separación del flujo, y la posibilidad de variar los momentos de control mediante su accionamiento cuando están instalados en los bordes de salida de las superficies sustentadoras.

Para ello los actuadores se montaron sobre la envergadura de cada una

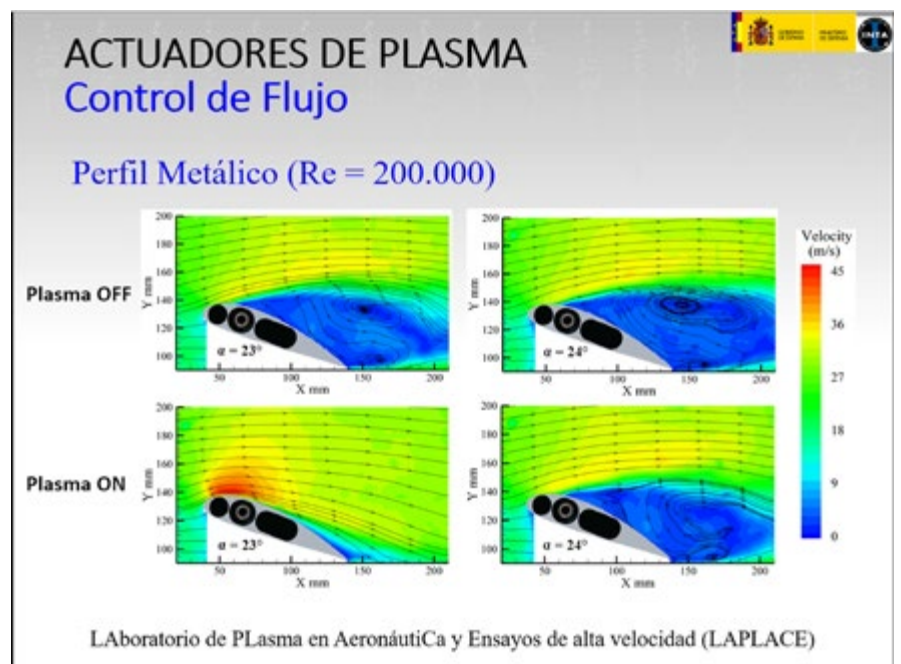


Figura 3. Evolución adherencia flujo a  $Re = 200000$ . (Fuente: propia).

## Tecnologías emergentes

de las semialas. La longitud del electrodo encapsulado fue de 350 mm, con una anchura de 10 mm, mientras que la del electrodo expuesto era de 350 mm de longitud y 5 mm de ancho. En cuanto al dieléctrico situado entre los electrodos estaba compuesto por tres capas de Kapton® con un espesor total de 200  $\mu\text{m}$ . Los electrodos, hechos de cinta adhesiva de cobre, tenían una ligera superposición y el electrodo encapsulado estaba aguas abajo del electrodo expuesto. La línea de intersección se encontraba en la ubicación de cuerda  $x/c=0,05$  en la superficie de succión. Los extremos de los electrodos se redondearon para evitar puntos de descarga y se les aplicó una señal de alta tensión con una forma de onda sinusoidal, caracterizada por su frecuencia y voltaje pico a pico.

Cuando el plasma no está actuando, el ángulo de entrada en pérdida es de unos  $16^\circ$ . Si continuamos aumentando el ángulo de ataque la sustentación disminuye debido al desprendimiento de la corriente. Si en estas condiciones disminuimos el ángulo de ataque el flujo comienza a re adherirse, pero a un ángulo inferior al que se produjo la entrada en pérdida, creándose un ciclo de histéresis.

Sin embargo, con el accionamiento del plasma, el flujo se mantiene adherido retrasándose el ángulo de entrada en pérdida de  $16^\circ$  a  $24^\circ$ , aumentando la sustentación de 1,6 a 1,8, y desapareciendo el ciclo de histéresis, figura 5.

De cara a validar los efectos de esta solución en el borde de salida se dispuso un actuador DBD en el alerón del ala de babor. El electrodo expuesto estaba fabricado con cinta de cobre de anchura 3 mm. La longitud del actuador fue de 160 mm y comenzaba a 10 mm del borde del ala. El electrodo encapsulado estaba hecho de cinta de aluminio, su borde de ataque se encontraba en la posición de la cuerda  $x/c=0,96$  sobre el extradós continuando hasta el intradós. Como medio dieléctrico se utilizaron cinco capas de Kapton®

Con el fin de evaluar al actuador de plasma, como dispositivo generador de momento de balance, se llevó a cabo un barrido deflectando el alerón del ala de estribor. Los valores deflectados fueron de  $0^\circ$ ,  $\pm 5^\circ$ ,  $\pm 10^\circ$  y  $\pm 20^\circ$  midiéndose los correspondientes momentos de balance  $Cm_x$  con un ángulo de ataque de  $0^\circ$ .

Estos valores se compararon con los resultados obtenidos con el actuador de plasma instalado en el ala de babor.

Una deflexión positiva del alerón del ala de estribor genera un momento de alabeo positivo, mientras que el actuador de plasma situado en el ala de babor produce un aumento de sustentación que genera un momento de alabeo negativo. La comparación entre los resultados obtenidos mediante el accionamiento por plasma y el accionamiento mecánico de la superficie móvil se muestran en la figura 6 para tres velocidades. Se observa que a bajos números de *Reynolds* el actuador de plasma alcanza el mismo coeficiente de momento que una deflexión de  $-20^\circ$

De cara a la validación de esta tecnología en el *ruddervator*, superficie de mando situada en el borde de salida de un avión con cola en V que combina las funciones de timón de dirección y timón de profundidad, se fabricó un actuador DBD con las siguientes características: el electrodo encapsulado estaba hecho de cinta de aluminio con una longitud de 200 mm y ancho de 10 mm. El electrodo

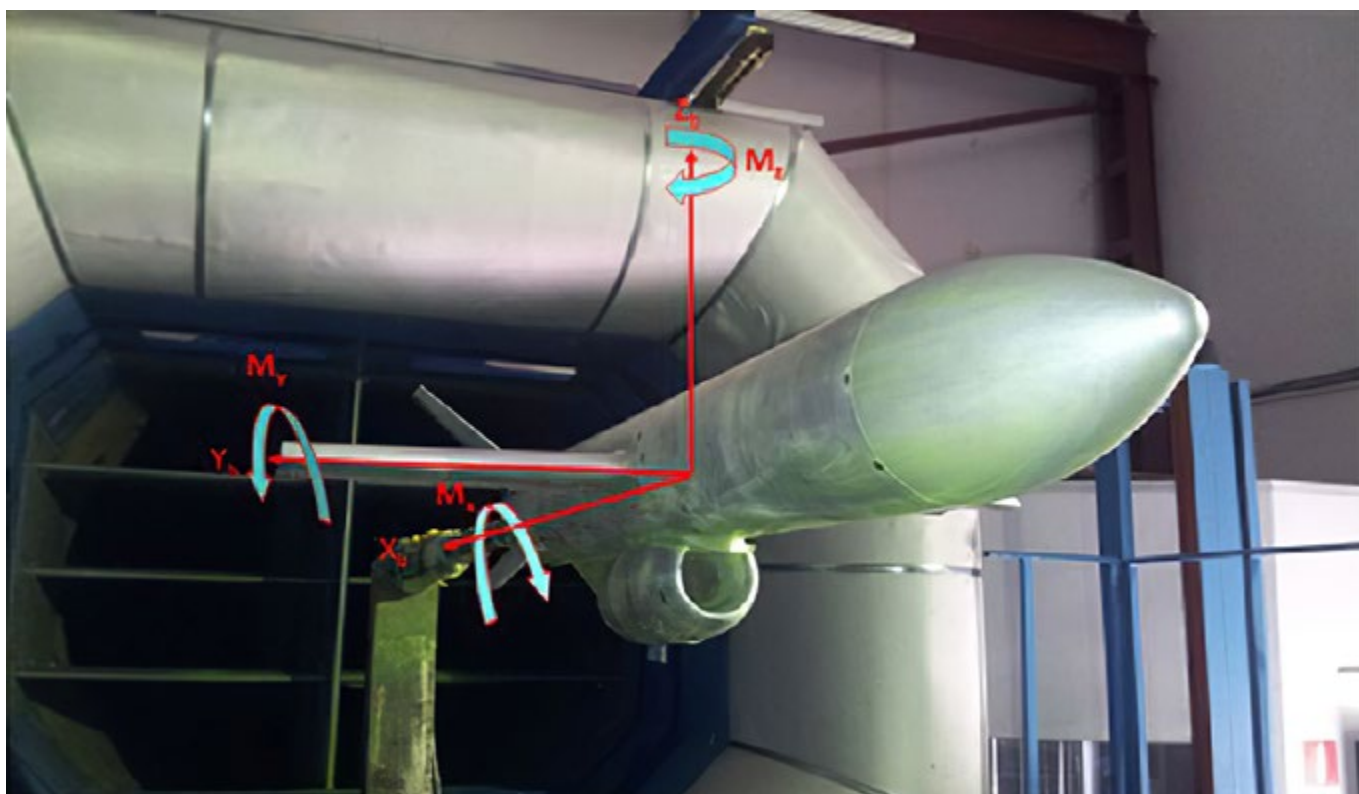


Figura 4. Modelo en túnel de viento. (Fuente: propia).

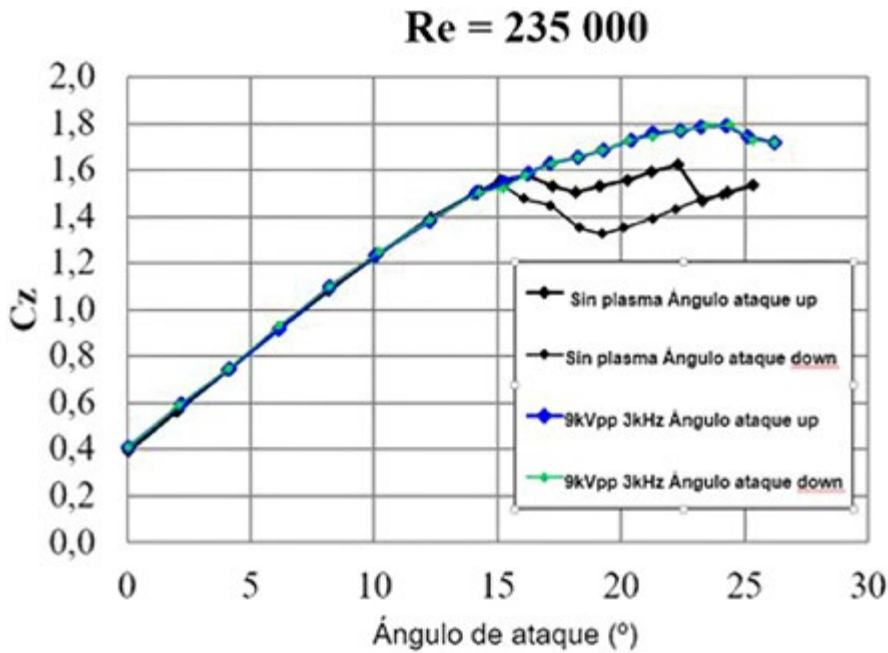


Figura 5. Variación coeficiente de sustentación. (Fuente: propia).

suprimir el ciclo de histéresis y mejorar la sustentación del modelo. Las pruebas realizadas con actuadores situados en el borde de salida han demostrado su capacidad para generar momentos de control en los tres ejes con el suficiente potencial para controlar la actitud de un UAV.

Actualmente el INTA continúa explorando los campos de aplicación de los actuadores de plasma los cuales traspasan el ámbito relacionado al control de flujo, demostrándose las múltiples aplicaciones en donde estos sistemas pueden mejorar o sustituir a los sistemas que actualmente se emplean. Entre estos se encuentran su aplicación en los sistemas de propulsión en el espacio cercano (estratosfera), uso en los sistemas antihielo, entre otros.

Se considera por tanto una tecnología que, si bien actualmente cuenta con un estado de madurez limitado, su aplicación en sistemas aeronáuticos puede generar una mejora notable con respecto a los sistemas tradicionales, tanto a nivel operativo como en lo referente al ciclo de vida de los sistemas, pudiendo suponer el próximo salto tecnológico en materia de sistemas embarcados.

expuesto estaba hecho de cinta de cobre con una anchura de 4mm, no existiendo gap entre ellos. Como medio dieléctrico se utilizaron cuatro capas de Kapton®.

Las mediciones se realizaron con un ángulo de ataque de cero grados, para un rango de velocidad de 3-5m/s. Se comprobó que se podían generar los tres momentos de control,  $C_{mx}$ ,  $C_{my}$  y  $C_{mz}$ , y que los coeficientes obtenidos equivalían a una deflexión de entre  $-7^\circ$  y  $-8^\circ$  para números de Reynolds de  $9 \times 10^4$ .

**Conclusiones**

A partir de los resultados obtenidos con un UAV se demuestra que los actuadores de plasma DBD tienen el potencial de reemplazar, a bajos números de Reynolds, las superficies de control accionadas por medios mecánicos. La integración de esta tecnología como alternativa a los sistemas tradicionales conduciría a una reducción de peso, una reducción de

costos de fabricación, aumento de la fiabilidad y reducción en los tiempos de respuesta, entre otros beneficios que su integración puede aportar al ciclo de vida y operación de las plataformas.

De los resultados obtenidos, el accionamiento por plasma en el borde delantero de un UAV puede retrasar la separación del flujo,

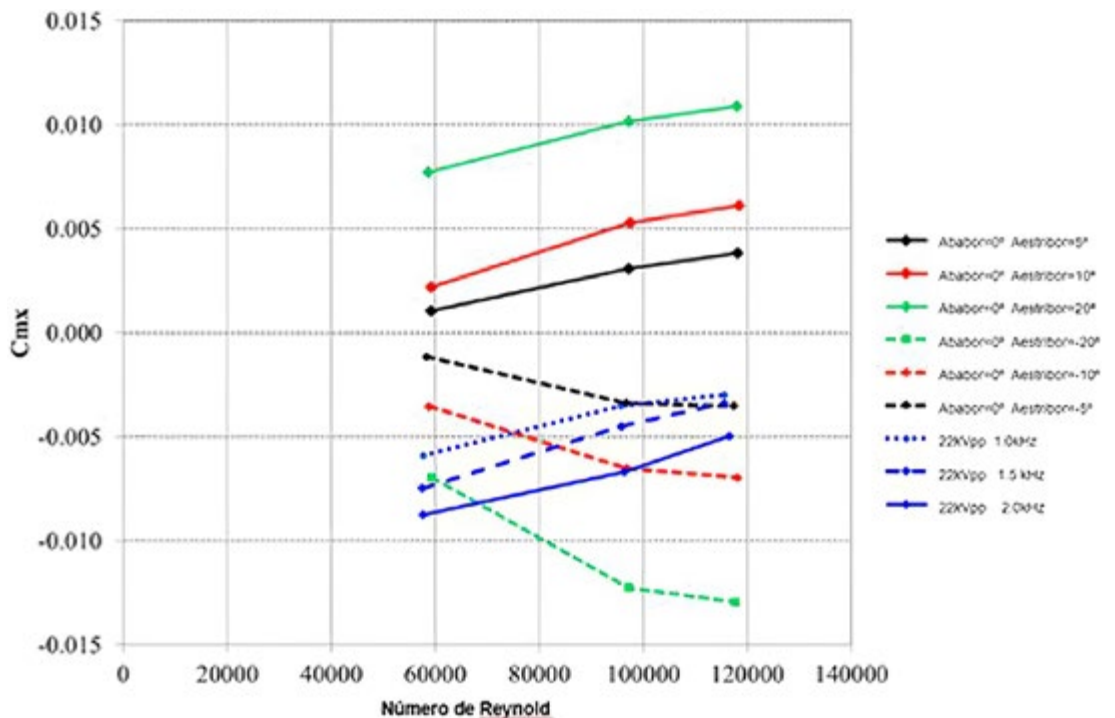


Figura 6. Variación momentos generados. (Fuente: propia).

# En Profundidad

## Proyecto MELVES: uso terapéutico de la melatonina frente a la toxicidad por vesicantes

**Autores:** Alejandro Romero Martínez, Juan José Torrado Durán, Universidad Complutense de Madrid; Antonio Juberías Sánchez, Centro Militar de Farmacia de la Defensa; René Pita Pita, Escuela de Guerra del Ejército de Tierra.

**Palabras clave:** melatonina, armas químicas, agentes vesicantes, ivermectina, mostazas azufradas, mostazas nitrogenadas

Líneas Tecnológicas ETID relacionadas: 10.2.6.

### Introducción

Los agentes vesicantes de guerra son un grupo de armas químicas que se

caracterizan por producir lesiones en piel y mucosas que provocan la pérdida de capacidad operativa del combatiente. Actualmente la descontaminación inmediata y completa tras la exposición a agentes vesicantes es muy difícil de conseguir y no se disponen de antídotos ni tratamientos completamente efectivos frente a este tipo de intoxicaciones.

La melatonina ha emergido como un excelente agente antioxidante de amplio espectro, cuyas características se ven reflejadas por su ubicuidad en el organismo, su versatilidad para atravesar fácilmente todas las barreras morfofisiológicas y dotada además de muy baja toxicidad. Las importantes vías de señalización celular en las que esta molécula actúa como reguladora, la eleva a una categoría de moduladora pleiotrópica implicada en la protección y supervivencia celular, con capacidad de hacer frente al daño causado por los agentes vesicantes.

En este contexto, la importancia fisiológica de la melatonina excede al control del ciclo de sueño/vigilia tradicionalmente atribuido a esta molécula a nivel de la glándula pineal y puede suponer una interesante medida de apoyo sanitario frente a las lesiones causadas por agentes vesicantes.

El objetivo del proyecto MELVES (Melatonina-Vesicantes) es avanzar en el conocimiento de la melatonina como opción terapéutica para formar parte del arsenal de medidas de apoyo sanitario, incluido el tratamiento y la profilaxis frente a intoxicaciones producidas por agentes vesicantes. Este proyecto está financiado por la DGAM / SDG PLATIN y forma parte del programa SYP41804 "Contramiedidas médicas" con la Universidad Complutense de Madrid. El abordaje de MELVES se hace a través de dos importantes consideraciones: (i) determinar la dosis de melatonina

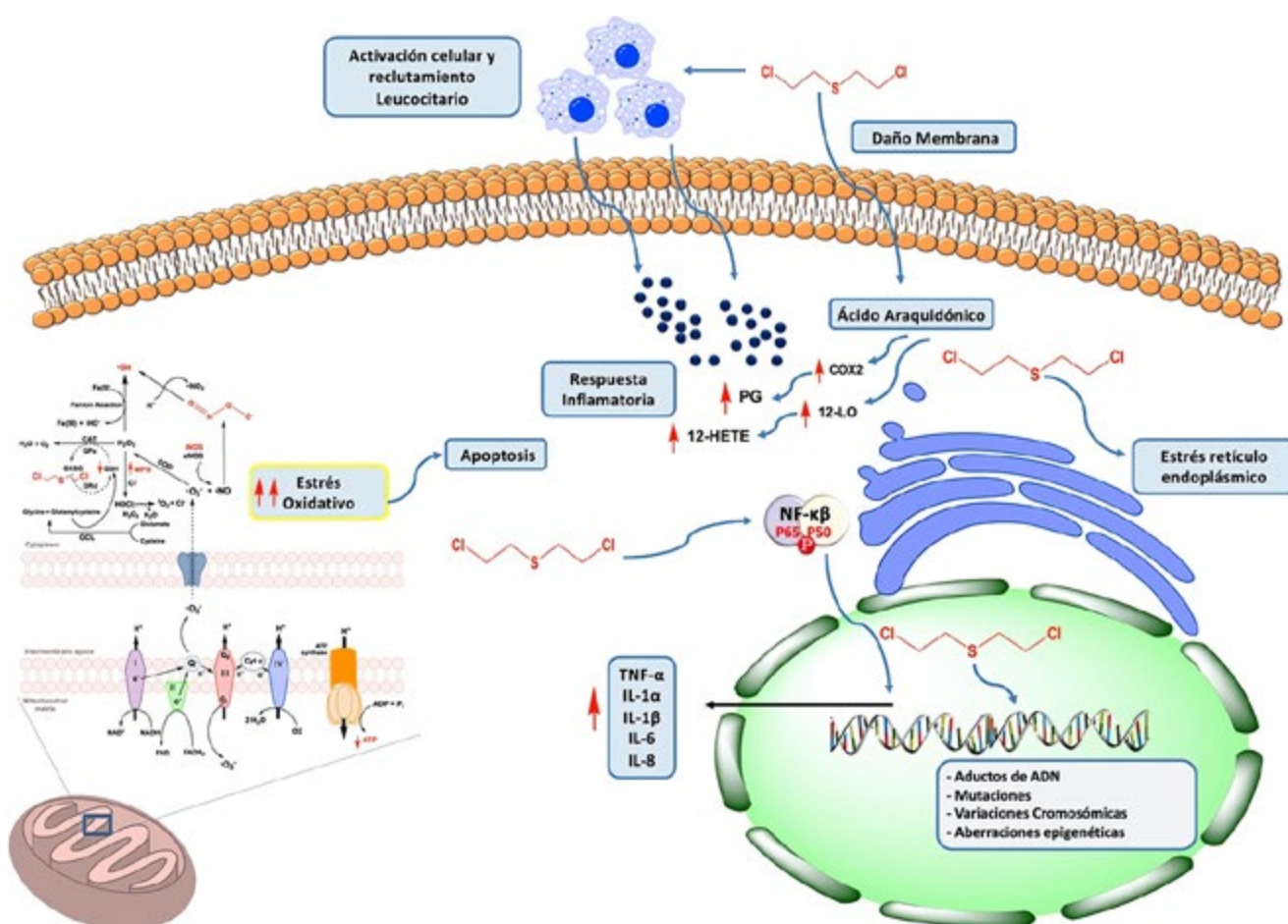


Figura 1. Mecanismos de acción de la ivermectina. (Fuente: propia).

requerida, evaluando su funcionalidad en ensayos celulares frente a agentes vesicantes y (ii) desarrollar nuevas formas farmacéuticas que permitan modificar sus características farmacocinéticas para su uso vía oral, tópica o inyectable frente a las lesiones causadas por agentes vesicantes.

**Los agentes vesicantes de guerra**

El nacimiento de la guerra química moderna se produjo durante la Primera Guerra Mundial cuando sustancias químicas que se utilizaban de forma habitual en la industria química, como el cloro o el fosgeno, fueron empleadas con fines tácticos. Los buenos resultados de estos ataques llevaron a que, tanto los alemanes como los países aliados, estableciesen programas de investigación y desarrollo de sustancias químicas cuyas propiedades físico-químicas y toxicológicas fuesen las más adecuadas para utilizar en combate. De esta manera surgieron los agentes vesicantes de guerra, denominados así por las llamativas lesiones que producen y que recuerdan a las quemaduras térmicas.

Los agentes vesicantes más importantes, por haber sido empleados en conflictos bélicos y por haber sido almacenados en cantidades importantes por países con programas de armamento químico, son las mostazas de azufre, especialmente la iperita, conocida coloquialmente como iperita o gas mostaza. Se empleó por primera vez en la tercera batalla de Ypres –de ahí su nombre–, la noche del 12 al 13 de julio de 1917. Tras la Primera Guerra Mundial, la iperita fue ampliamente utilizada en la Guerra Iraq-Irán en los años ochenta. Las mostazas nitrogenadas fueron desarrolladas como arma durante la Segunda Guerra Mundial, aunque actualmente se emplean en el tratamiento del cáncer.

A pesar de la entrada en vigor en 1997 de la Convención para la Prohibición de Armas Químicas, este tipo de armamento ha sido recientemente empleado en la guerra civil en Siria. Es más, distintas investigaciones de la Organización para la Prohibición de Armas Químicas en ese país han concluido que el DAESH utilizó iperita en varias ocasiones (1). Por lo tanto, a pesar de haber pasado más de cien años después de su primer

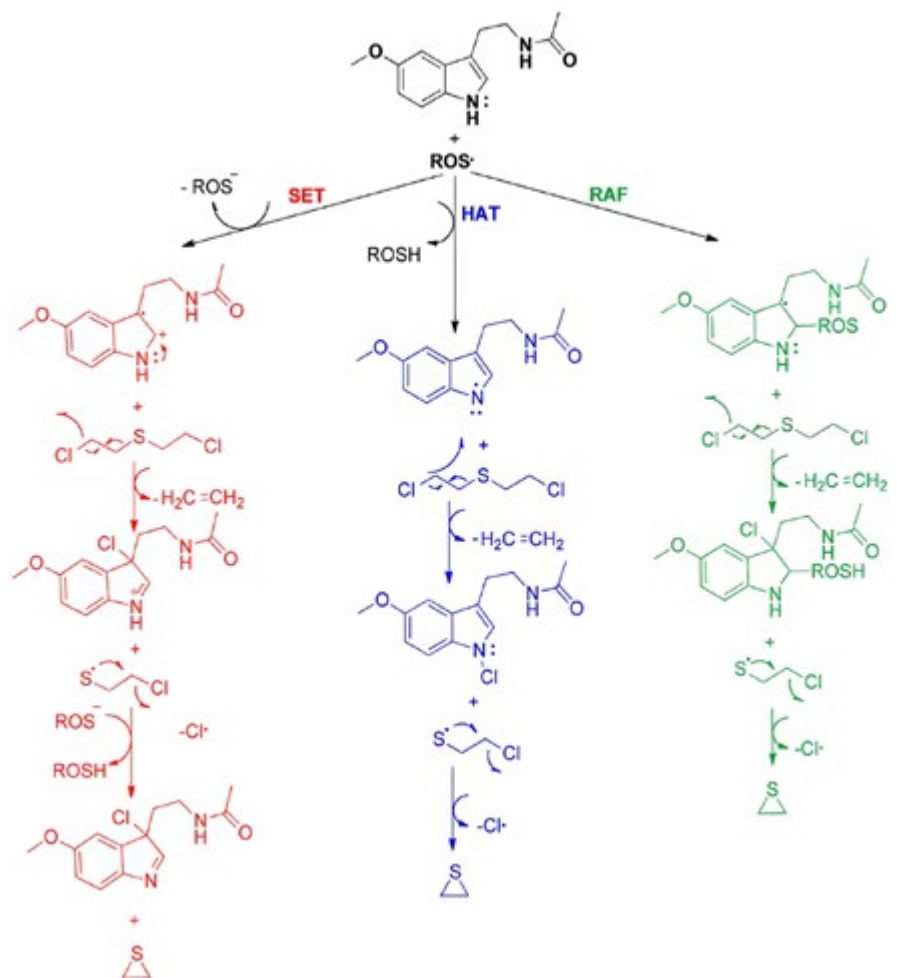


Figura 2. Tres mecanismos alternativos mediados por radicales libres a partir de los cuales la melatonina puede neutralizar la iperita. (Fuente: propia).

empleo como arma, los agentes vesicantes siguen siendo una amenaza actual.

**Efectos de los agentes vesicantes**

La información sobre los efectos clínicos de los agentes vesicantes proviene fundamentalmente de la experiencia obtenida del empleo de iperita en la Primera Guerra Mundial y en la Guerra Irán-Irak. Tras la exposición a la iperita se observa un periodo de latencia asintomático hasta que aparecen los primeros síntomas y signos de la intoxicación en piel y mucosas (2,3). Las zonas más sensibles del cuerpo son aquellas de menor espesor y mayor humedad, de ahí que las partes más afectadas sean el tracto respiratorio, ojos y, en la piel, axila, cuello, pliegue del codo, ingle, genitales y perineo. La iperita se absorbe a través de la piel, ojos, por inhalación e, incluso, a través del tracto gastrointestinal si es ingerida. Tanto en forma líquida como en forma de vapor, su

elevado carácter lipofílico hace que la piel sea una buena vía de absorción, por lo que se pueden producir efectos sistémicos que afectan sobre todo a la médula ósea, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central.

La muerte en las primeras 24 horas tras la exposición a iperita suele deberse a la insuficiencia respiratoria aguda, consecuencia de la obstrucción del tracto respiratorio por pseudomembranas. La muerte a partir del tercer día suele ser consecuencia de una neumonía bacteriana favorecida por la depresión de la médula ósea directa inducida por la acción sistémica de la iperita.

**Mecanismos de acción de los agentes vesicantes**

Aunque la iperita se utilizó por primera vez en 1917, todavía no se conoce bien su mecanismo de acción, si bien hay distintas hipótesis. Las mostazas de azufre o de nitrógeno sufren una reacción de ciclación intramolecular

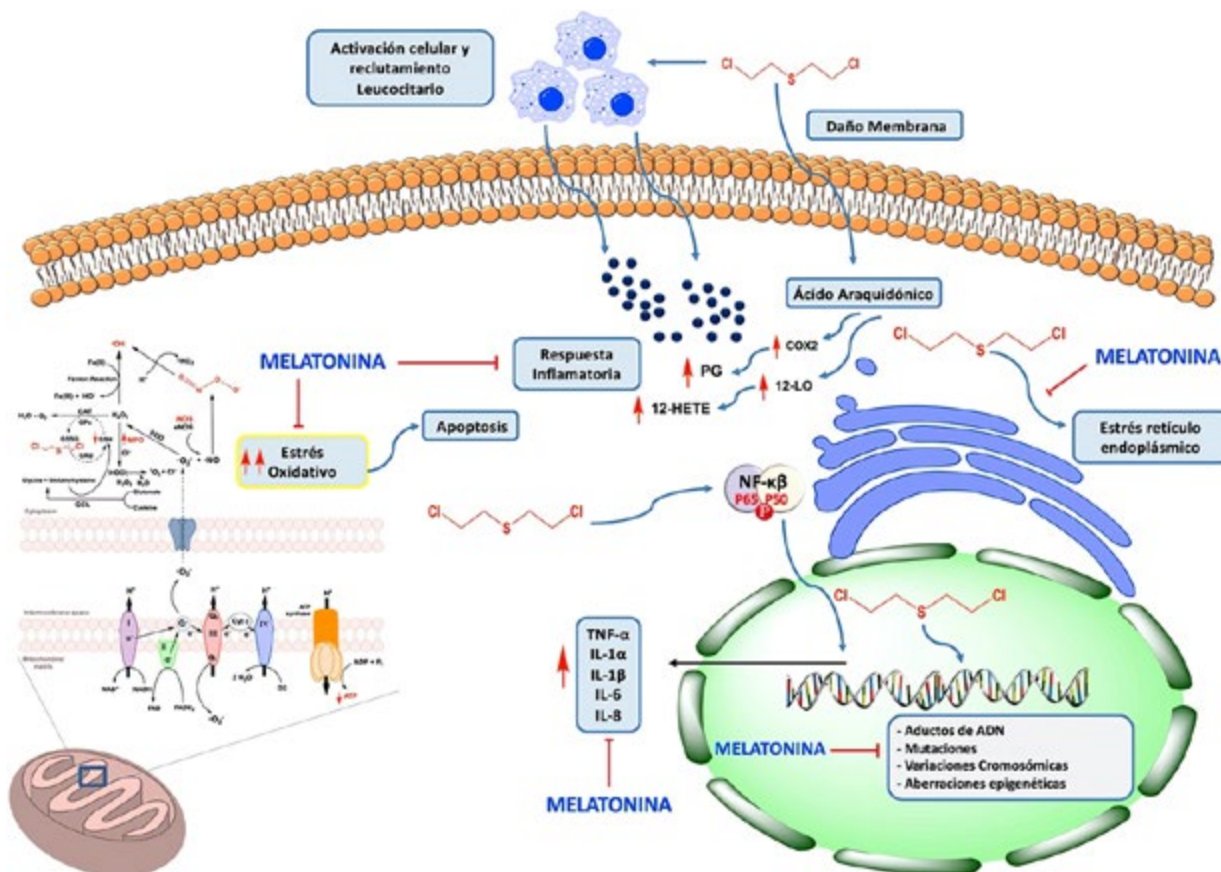


Figura 3. Mecanismos de acción de la melatonina a nivel celular. (Fuente: propia).

dando lugar a iones sulfonio o imonio, respectivamente (2,3). Esta reacción intramolecular se ha visto que está favorecida por la presencia de agua y por un aumento de la temperatura, de ahí que las zonas más húmedas del cuerpo sean las más susceptibles.

Los iones sulfonio e imonio son potentes agentes alquilantes del ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), glutatión y proteínas, entre otros (figura 1). La alquilación del ADN da lugar a entrecruzamientos y ruptura de las cadenas, activándose polimerasas como la poli(difosfato de adenosina[ADP]-ribosa) polimerasa (PARP), que produce una depleción de su sustrato, el dinucleótido de nicotinamida y de adenina (NAD<sup>+</sup>), y una inhibición de la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP), provocando la muerte de la célula.

Los iones sulfonio e imonio también alquilan moléculas nucleofílicas como enzimas que contienen grupos sulfidrilo y que están encargadas de regular la homeostasis del calcio en la célula. Esto provoca un aumento en la concentración intracelular de calcio, alterando microtúbulos responsables de

la integridad de la célula y activando endonucleasas, proteasas y fosfolipasas, que finalmente causan apoptosis.

Además, las mostazas interactúan con el glutatión, aumentando los radicales libres que, por peroxidación de lípidos de membrana, alteran la integridad y funcionamiento de la membrana celular, y se produce estrés oxidativo a través de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Las mostazas estimulan también la producción de citocinas, induciendo reacciones inmunológicas y lesiones tisulares.

### Mecanismos de acción de la melatonina

La capacidad de eliminación de especies reactivas tanto de oxígeno como de nitrógeno de la melatonina neutralizaría la toxicidad inducida por vesicantes (4-7). En este contexto, la melatonina podría tener tres mecanismos para lograr esta acción (figura 2): (1) a través de la transferencia de átomos de hidrógeno (HAT); (2) por la transferencia de electrones simples (SET); y (3) mediante la formación de aductos radicales (RAF). Estos mecanismos son alternativos y poseen

derivados intermedios reactivos de melatonina que neutralizan el azufre, obteniéndose un compuesto orgánico y volátil, tiorano, mucho menos tóxico que la iperita.

En la figura 3 se detallan los posibles mecanismos de acción de la melatonina para contrarrestar los efectos que produce la alquilación de biomoléculas por parte de la iperita.

El desequilibrio redox y las reacciones inmunes graves son eventos importantes involucrados en la patogénesis de la toxicidad de vesicantes. Durante la respuesta inmune inicial de los mastocitos, se produce una secreción de metaloproteína 9 (MMP-9), prostaglandinas, ciclooxigenasa (COX) y posterior infiltración de leucocitos, que contribuye a la vesicación. En este contexto, la capacidad de la melatonina para modular el eje inmune-inflamatorio podría mitigar las características patológicas inducidas por vesicantes.

Se ha evidenciado que la melatonina es capaz de reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la toxicidad renal inducida por la mostaza

nitrogenada mecloretamina, así como de contrarrestar la producción de diferentes citocinas tales como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  y reducir marcadores de estrés oxidativo tras la exposición a iperita. Finalmente, la melatonina podría atrapar el catión sulfonio evitando la formación de aductos sobre el ADN.

Los detalles precisos de la fisiopatología celular tras la exposición a vesicantes todavía están a la espera de elucidarse a nivel molecular. En este contexto, cabe señalar la evidencia en el tejido pulmonar de individuos expuestos a iperita de más de 50 genes relacionados con el estrés oxidativo y con su expresión alterada, lo cual ha reforzado la suposición de la epigenotoxicidad en la patogenicidad respiratoria. Por esta razón, la búsqueda de una estrategia de intervención efectiva frente a los efectos secundarios de vesicantes se ha centrado en varios antioxidantes conocidos.

La melatonina tiene acceso a la edición epigenética y a la reprogramación de la expresión génica y, por lo tanto, al logro de adaptaciones altamente dinámicas que evitan la aparición de enfermedades a largo plazo. En este sentido, la participación epigenética cada vez más respaldada en los estudios de melatonina confiere una plausibilidad absoluta de que los regímenes de administración adecuados pueden prevenir la patología que los vesicantes establecen a lo largo de los años y que se sospecha que tiene un origen parcialmente epigenético. Sin embargo, la participación de la melatonina en la remediación de las perturbaciones epigenéticas producidas por los agentes vesicantes apenas se ha investigado y, por lo tanto, su aplicabilidad terapéutica en la actualidad es simplemente hipotética. Esto supone que el potencial epigenético de la melatonina para contrarrestar el efecto adverso de estos vesicantes precisa de investigación adicional.

### Conclusiones

Actualmente, el tratamiento de las intoxicaciones por agentes vesicantes de guerra está limitado por la falta de antidotos. En este complejo escenario, la melatonina se presenta como una molécula multipotente de amplio

espectro y con unos mecanismos de acción con capacidad potencial para mejorar y complementar las estrategias de tratamiento actualmente disponibles.

El proyecto MELVES realizará un estudio funcional de la melatonina como opción terapéutica frente a los agentes vesicantes, así como un posterior desarrollo y producción de formas farmacéuticas para su uso oral, inyectable o tópico, con el siguiente alcance:

- Estudio de la influencia de la molécula melatonina en la recuperación de daños celulares.
- Evaluación de la capacidad de la melatonina para mitigar, reducir y revertir la toxicidad de una mostaza nitrogenada sobre cultivos celulares.
- Evaluación y cálculo de una dosis adecuada que permita contrarrestar los daños generados por agentes vesicantes.
- Establecimiento de un modelo para la determinación de dosis efectivas.
- Diseño de forma(s) farmacéutica(s) fácilmente aceptable(s) por la población. Se considera como opciones iniciales comprimidos para administración oral, inyectables y una forma de uso tópico.
- Entrega y obtención de lotes piloto de la forma farmacéutica elegida, emitiendo el correspondiente certificado de análisis que determine la satisfacción de las especificaciones de la forma farmacéutica y medicamento.
- Diseño y desarrollo del escalado para producción industrial de formas farmacéuticas con definición de proceso, materiales y equipos necesarios, incluida la definición de lote.
- Escalado industrial de la producción de formas farmacéuticas (lotes teóricos).

En su conjunto, el proyecto MELVES supondrá un importante respaldo para aclarar el mapa de acciones desplegadas por la melatonina, y brindará nuevas oportunidades para el abordaje de la toxicidad de los agentes vesicantes, basadas en la administración de melatonina a través

del diseño de nuevas formas farmacéuticas.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la DGAM / SDG PLATIN del Ministerio de Defensa la financiación del proyecto MELVES (expediente núm. 1003220008500, programa SYP41804 "Contra medidas médicas").

### Referencias

Pita, R., Anadón, A., Romero, A., Kuca, K. (2020). *Chemical weapons of mass destruction and terrorism: a threat analysis*. En: *Handbook of toxicology of chemical warfare agents (third edition)*, Gupta, R.C. (ed.), Londres: Academic Press, pp. 79-94.

Pita, R., Vidal-Asensi S. (2010). Toxicología cutánea y sistémica de los agentes vesicantes de guerra. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 101: 7-18.

Balali-Mood, M., Mathews, R., Pita, R., Rice, P., Romano, J., Thiermann, H., Willems, J. (2019). *Practical guide for medical management of chemical warfare casualties*, La Haya: Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons.

Romero, A., Gil Martín, E., de los Ríos, C., Egea, J., Ramos, E., López-Muñoz, F., Pita, R., Juberas, A. (2020). *Impact of melatonin effects on toxicology of vesicant chemical warfare agents: when science meets reality*. *Melatonin Research* 3: 101-119.

Pita, R., Ramos, E., Marco-Contelles, J.L., Romero, A. (2016). *Melatonin as a novel therapeutic agent against chemical warfare agents*. En: *Melatonin, neuroprotective agents and antidepressant therapy*, López-Muñoz, F., Srinivasan, V., de Beradis, D., Álamo, C., Kato, T.A. (eds.), Berlín: Springer, pp. 177-191.

Pita, R., Marco-Contelles, J., Ramos, E., del Pino, J., Romero, A. (2014). *Melatonin as potential candidate to prevent the toxicity induced by chemical warfare agents*. *Archives of Toxicology* 88: 3-4.

Pita, R., Marco-Contelles, J., Ramos, E., del Pino, J., Romero, A. (2013). *Toxicity induced by chemical warfare agents: insights on the protective role of melatonin*. *Chemico-Biological Interactions* 206: 134-142.

# Boletín de Observación Tecnológica en Defensa

Disponible en

[http://www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es/es-es/Contenido/Paginas/Publicaciones.aspx?cat=BOLETINES TECNOLÓGICOS](http://www.tecnologiaeinnovacion.defensa.gob.es/es-es/Contenido/Paginas/Publicaciones.aspx?cat=BOLETINES%20TECNOLÓGICOS)

<https://publicaciones.defensa.gob.es/>