## Francisco Javier García Alonso (editor)

José Manuel Costa Fernández Alfredo de la Escosura Muñiz (coeditores)

## Un químico emprendedor

ESTUDIOS EN HOMENAJE

AL PROFESOR

AGUSTÍN COSTA GARCÍA

Catedrático de Química Analítica





Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.



Usted es libre de copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, bajo las condiciones siguientes:



Reconocimiento – Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el licenciador: Francisco Javier García Alonso; José Manuel Costa Fernández y Alfredo de la Escosura Muñiz (coords.) (2021). UN QUÍMICO EMPRENDEDOR. ESTUDIOS EN HOMENAJE AL PROFESOR AGUSTÍN COSTA GARCÍA

Universidad de Oviedo.

La autoría de cualquier artículo o texto utilizado del libro deberá ser reconocida complementariamente.



No comercial – No puede utilizar esta obra para fines comerciales.



Sin obras derivadas – No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.

© 2021 Universidad de Oviedo © Los autores

Algunos derechos reservados. Esta obra ha sido editada bajo una licencia Reconocimiento-No comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional de Creative Commons.

Se requiere autorización expresa de los titulares de los derechos para cualquier uso no expresamente previsto en dicha licencia. La ausencia de dicha autorización puede ser constitutiva de delito y está sujeta a responsabilidad.

Consulte las condiciones de la licencia en: <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.es">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.es</a>



Esta Editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo
Edificio de Servicios - Campus de Humanidades
ISNI: 0000 0004 8513 7929
33011 Oviedo - Asturias
985 10 95 03 / 985 10 59 56
servipub@uniovi.es
www.publicaciones.uniovi.es

ISBN: 978-84-18482-14-4 DL AS 796-2021

## Índice

PRÓLOGO	11
INTRODUCCIÓN (Textos publicados en la prensa asturiana con motivo de su fallecimiento)	
Agustín Costa, un hombre de bien	15
Lecciones de un líder	17
El arte de mejorar el mundo	19
La lucha por la ciencia	21
Querido colega	23
SEMBLANZA DEL INVESTIGADOR	
El entusiasmo del científico emprendedor y la huella que deja marcada en la química analítica de hoy para el mañana	27
Docente, investigador, gestor y amigo	35
Aportaciones científicas	39
An inspiring person for science and life	41
La mirada hacia la miniaturización y el nano-mundo	43
Sus aportes en panamá	51
Carta postuma	59
SEMBLANZA DEL EMPRENDEDOR	
La transferencia de tecnología de la universidad a la sociedad, un marco de referencia para entender al emprendedor Agustín Costa  Francisco Javier García Alonso	63

Emprendiendo	77
La cultura emprendedora del Tecnológico de Monterrey Fernando Ascencio	85
Cómo empezó todo	91
La fundación de DropSens	99
La fundación de Nanovex	103
El emprendedor Agustín Costa	105
SEMBLANZA DEL UNIVERSITARIO	
Hilvanando consabidos para una alma mater mutantur	111
Una mesa multidisciplinar	125
In memoriam José Manuel Costa Fernández	131
Agustín, figura clave en nuestras vidas	135
Con mucho cariño	141
Una persona cercana	145
SEMBLANZA PERSONAL	
Homenaje a A. Costa. An inspiring person for science and life	149
Vidas Paralelas	155
Mi amigo Agustín	159
Entrevista realizada el 20 de octubre de 2018, en Oviedo, por los periodistas <i>Pablo Álvarez Álvarez</i> y <i>José Antonio Gómez Haces</i>	163
REFLEXIÓN FILOSÓFICA	
La cosmovisión cristiana como hábitat natural del científico Francisco José Soler Gil	173
EPÍLOGO	
Santiago García Granda, rector de la Universidad de Oviedo	185

## Cómo empezó todo

César Fernández Sánchez

Codirector del Grupo de Transductores Químicos (GTQ). Centro Nacional de Microelectrónica. Bellaterra. Barcelona

*María Begoña González García* Applications Lab Manager. Metrohm DropSens. Oviedo

A día de hoy no sabríamos decir exactamente cuándo empezó a forjarse en la mente de Agustín la idea de crear una empresa. Sin embargo, sí que era evidente, e incluso le obsesionaba, la idea de que lo que se desarrollaba en un laboratorio de investigación se hiciese visible y, sobre todo, útil para la sociedad.

Esta tarea, en principio, puede parecer sencilla cuando se trata de la investigación desarrollada en un campo como la Medicina, donde un avance o descubrimiento prometedor, por ejemplo, en el tratamiento contra el cáncer, es noticia en los principales medios de comunicación y sale a la luz casi de forma inmediata. Sin embargo, en el caso de la Química Analítica y, no digamos, en el campo de la Electroquímica, los avances y nuevos desarrollos apenas tienen eco en la sociedad y se limitan a publicaciones en revistas de divulgación científica, de mayor o menor índice de impacto, que solo son visibles dentro de la comunidad científica experta en la materia a la que van dirigidas.

La utilidad y beneficios que puedan aportar los avances en estas disciplinas pasan muy a menudo desapercibidos para el resto de la sociedad. Un ejemplo de ello, serían los sensores de glucosa. Estos dispositivos son hoy en día imprescindibles para que la vida de los diabéticos sea más fácil y puedan ellos mismos conocer en todo momento sus niveles de glucosa en sangre. Pues bien, estos sensores combinan los avances obtenidos a lo largo de muchos años, fruto de la investigación en diferentes disciplinas como la electroquímica, la bioquímica, la química de los materiales y la electrónica, y, sin embargo, muchos de sus usuarios lo desconocen, pero, al menos, se benefician del esfuerzo realizado por los investigadores en estos campos. Pues bien, a Agustín le preocupaba que la investigación que se hacía dentro de esos laboratorios quedase dentro de esos laboratorios y que los resultados de tan-

tos esfuerzos se quedasen solo en las páginas de unos artículos publicados en una revista científica.

Sin embargo, cruzar esas puertas del laboratorio, no es algo baladí, sino más bien todo lo contrario, y más en un país como el nuestro, donde la investigación está denostada y olvidada desde siempre y con una financiación exigua cuando la comparamos con nuestros países vecinos. A pesar de todas estas dificultades, Agustín logró hacer visible la investigación que desarrollaba en su laboratorio, situado en un rincón, más bien pequeño y, la mayoría de las veces muy lleno de gente, que se ubica en una de las alas del Departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Oviedo. En dicho laboratorio, donde desarrollaban sus proyectos de I+D el llamado grupo de Inmunoelectroanálisis y, que luego, años más tarde, paso a ser grupo de NanoBioAnálisis, es donde germinaron las diferentes empresas, todas ellas de base tecnológica.

El camino que hubo que recorrer fue muy largo y lleno de muchos obstáculos, que se fueron salvando poco a poco. Mirado con perspectiva, llama la atención que una persona tan introvertida como era Agustín y con esa imagen de científico ensimismado, que pasaba largas horas en el despacho y solo salía de él para impartir sus clases o dar una vuelta por su laboratorio, pusiese tanto empeño y gasto de energía en hacer llegar a la sociedad los frutos de su investigación.

Pasemos entonces a narrar cómo se desarrollaron los acontecimientos que culminaron en la creación de la primera empresa. Si bien, en estos primeros párrafos solo se va a dar la visión científico-técnica y la situación general que se daba en cada momento desde el punto de vista de dos de los investigadores que formaron parte de ese grupo de investigación, al que la gente del gremio se refería como grupo de Agustín.

A principios de la década de los años 90 entramos en el grupo de investigación de Electroanálisis para realizar nuestras respectivas tesis doctorales bajo la dirección de Agustín Costa García. Por aquel entonces, en dicho grupo, liderado por Paulino Tuñón y formado por un grupo amplio de profesores titulares entre los que se encontraba Agustín, se estaban realizando diferentes trabajos de investigación encaminados a la detección electroquímica de diversas drogas de abuso en decomisos policiales o de fármacos que se utilizaban para el tratamiento del cáncer. Obviamente, existían otras líneas de investigación como, por ejemplo, la encaminada al desarrollo de diferentes sensores enzimáticos electroquímicos. Los electrodos que se utilizaban para el desarrollo de las diferentes líneas, eran por aquel entonces, electrodos de pasta de carbono, electrodos de gota de mercurio y ultramicroelectrodos de fibra de carbono.

Por aquellas fechas, Agustín inició una nueva línea de investigación enfocada principalmente al desarrollo de inmunosensores electroquímicos. La idea era trasladar una reacción inmunológica entre un anticuerpo y un antígeno de los pocillos de una placa ELISA (del inglés «Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay») a la superficie de electrodos, los cuales, permitirían medir el transcurso de dicha reacción. El electrodo actuaría como soporte de la reacción inmunológica y, a su vez, detectaría la transferencia de electrones que se producen como consecuencia de la oxidación y/o reducción de una molécula que está presente en dicho evento.

Explicado de una forma muy simple, los anticuerpos son moléculas que genera el sistema inmunitario de un ser vivo sano ante la presencia de un agente invasor, como puede ser un virus, una bacteria, u otro patógeno, para defenderse de él. La molécula que genera la respuesta inmune se le llama antígeno. La reacción entre el antígeno que ha generado la respuesta inmune y los anticuerpos, llamada reacción inmunológica, suele ser una reacción muy selectiva y con una constante de afinidad muy elevada. Estas dos propiedades son muy interesantes cuando dichas reacciones se utilizan o se aprovechan para detectar la presencia o bien del antígeno, porque permiten desarrollar ensayos muy selectivos y, a menudo, muy sensibles.

Una de las técnicas más utilizadas para la detección de un antígeno es la técnica ELISA, ya mencionada, que consiste en un ensayo donde el antígeno inmovilizado en un pocillo, se detecta mediante un anticuerpo enlazado a un enzima que genera un producto detectable, generalmente a través de un cambio de color.

Pues bien, como se ha dicho antes, la idea era trasladar estas reacciones inmunológicas de un soporte plástico a un electrodo, donde se pueda medir, al aplicar un potencial o un barrido de potenciales, una intensidad de corriente como consecuencia de la oxidación y/o reducción electroquímica de una especie presente en el ensayo y que está relacionada con la cantidad de antígeno o anticuerpo a medir. Sin embargo, el primer escollo es que ni los anticuerpos, ni la mayoría de los antígenos, son susceptibles de ser oxidados o reducidos, por lo que se necesita un «indicador» electroactivo, es decir, una molécula o compuesto susceptible de ser oxidado o reducido y que se pueda detectar electroquímicamente.

Por tanto, se plantearon dos estrategias. Una de ellas consistía en buscar un método electroquímico de detección basado en el uso de un enzima, que, combinado con un sustrato adecuado, generase un producto susceptible de ser oxidado y/o reducido electroquímicamente detectable. La otra estrategia consistía en poner a punto un método de detección electroquímica basado en el uso de una marca electroactiva, es decir, una molécula, metal o complejo metálico enlazado al anticuerpo que directamente fuese detectable electroquímicamente.

Algo a destacar en este punto, es que el sistema enzima/sustrato, o bien la molécula electroactiva seleccionada debía ser comercialmente asequible y, además, debía existir en el mercado ya enlazado a un anticuerpo. Una de las razones para tomar esta decisión, es que una vez optimizados los métodos electroquímicos de detección, la aplicación sería casi inmediata, ya que tanto los reactivos como los protocolos de las reacciones ya existían en el mercado y, por tanto, solo habría que adaptarlos al nuevo soporte, es decir, al electrodo.

Agustín nos asignó la tarea de poner a punto los dos métodos de detección electroquímica. César se encargó del primer método, basado en el sistema enzima/sustrato mientras que Begoña se encargó del segundo, el basado en la marca electroactiva directa. Después de varios años, de muchas horas de trabajo en el laboratorio y no pocos disgustos, pusimos a punto dos métodos de detección electroquímica y pudimos desarrollar diferentes inmunosensores electroquímicos. Uno de los métodos se basaba en el uso de la en-

zima fosfatasa alcalina y el 3 indoxil fosfato como sustrato y el otro se basaba en el uso del oro coloidal (lo que hoy se llama nanopartículas de oro). Fruto de este trabajo han sido nuestras respectivas tesis doctorales, cuyas defensas ante un tribunal académico fueron realizadas en el mismo día. Además de una serie de publicaciones, se generaron dos patentes, una de ellas internacional.

Aproximadamente unos dos o tres años después de que empezásemos a realizar nuestra labor investigadora, ocurrieron tres hechos muy importantes y que marcarían el futuro de Agustín y de la gente que trabajaba con él. En el año 1993 a Agustín le concedieron el primer proyecto relacionado con la línea de investigación que había iniciado dos años atrás. El proyecto estaba financiado por el Ministerio de Sanidad (Desarrollo de métodos inmunoelectroanalíticos para su aplicación en la cuantificación de interleuquinas) y él constaba como el investigador principal. Este proyecto, en principio, había sido solicitado como un proyecto coordinado con un grupo de inmunología del HUCA, pero finalmente solo se concedió nuestro proyecto. Eso sí, como tantas otras veces, el proyecto tenía una duración de tres años y no concedían ninguna partida presupuestaria para contratar personal. Para los tres años de investigación nos concedieron unos 15600 euros (unos 5200 euros por año) que solo se podían gastar en fungible (reactivos y material de laboratorio).

El otro hecho, fue que en el año 1995 se produjo la creación del grupo de Inmunoelectroanálisis, en el que, además de César y Begoña, se encontraba también María Teresa Fernández Abedul, quien, por aquel entonces, ya había finalizado su tesis doctoral y, poco tiempo después, empezaría a formar parte del profesorado del Departamento de Química Física y Analítica, como profesora asociada. Más adelante se fueron incorporando más estudiantes, algunos con la idea de realizar la tesis de licenciatura y otros, la tesis doctoral.

La cuestión es que, en este punto, Agustín se encontró con un grupo propio de investigación, con mucha ilusión, pero, a la par, con poco dinero para poner en práctica sus ideas. Sí que tenía la posibilidad de pedir proyectos y, al menos, César seguía subvencionado con una beca FICYT.

No faltaban ideas, pero la situación económica no daba para muchas alegrías. O se conseguía otro proyecto de investigación, o el grupo sería de corto recorrido. En este punto se produjo el tercer hecho importante. Agustín conoció a un empresario madrileño, cuya empresa vendía kits elisa y reactivos biológicos para aplicaciones clínicas. Este señor solía visitar el huca ya que tenía allí muchos clientes. Desconocemos cómo contactaron, y si ya se conocían antes del día que se presentó preguntando por el despacho de Agustín, pero la cuestión es que dicho empresario mostró muchísimo interés por la investigación que desarrollábamos en nuestro laboratorio. Sea como sea, la relación que mantuvo Agustín con este empresario, fue de muchísima ayuda y crucial en algunos pasos que dio Agustín posteriormente, como contaremos más adelante.

La primera consecuencia fue la firma de un contrato de investigación entre la empresa que regentaba este empresario y la Universidad de Oviedo. Gracias a este contrato, Begoña, quien se había quedado sin subvención, fue contratada para seguir haciendo su investigación. Además, se dotaba al gru-

po de dinero para la compra de reactivos y material de laboratorio necesario para su normal funcionamiento. Mientras tanto, se solicitó un proyecto nacional de investigación en colaboración con la empresa que, felizmente, concedieron al año siguiente. No solo concedieron este proyecto, sino que logró la financiación para alguno más lo que permitió continuar de una forma más tranquila con el desarrollo de la investigación. Aunque a dicho empresario le interesaba toda la investigación, los proyectos estaban más dirigidos a la investigación que involucraban las nanopartículas de oro como marca electroquímica.

La segunda consecuencia, es que, gracias al avance en la investigación, por un lado, y al consejo y apoyo económico de dicho empresario, se solicitó una patente que se extendió al resto del mundo en el año 1998. Paralelamente Agustín empezaba a cambiar su enfoque de la investigación. En muchas ocasiones cuando teníamos una discusión científica con él o le comunicabas un resultado muy prometedor o novedoso siempre acaba con la idea de poder vender o transferir el método desarrollado o conocimiento adquirido a la empresa. Para ello, había que patentar. La solicitud de patentes creció de forma exponencial en esos años, todas de ámbito nacional y gestionadas a través de la OTRI, una de ellas, como se ha dicho antes, internacional.

En 1996, uno de los trabajos enviados para presentación en el congreso mundial más relevante en el área de biosensores, the World Congress on Biosensors, fue seleccionado como comunicación oral (Biotin biosensor using colloidal gold as an immunoelectrochemical label). Este congreso, en su cuarta edición, se celebraba en Bangkok. Además de esta comunicación había otra comunicación tipo póster cuyo autor era César. La asistencia al congreso era carísima pero aun así asistieron al congreso Agustín y César (Figura 1a). El viaje estuvo lleno de anécdotas y buenos recuerdos. Entre ellos, se pasaron horas ensayando la charla pues era importante que se hiciese bien, va que era la primera vez que Agustín exponía en un congreso internacional como cabeza de grupo de investigación y suponía una gran oportunidad para que presentase su línea de investigación en inmunosensores electroquímicos. En aquel congreso estaba, entre otros, Salvador Alegret, catedrático de la Universidad Autónoma de Barcelona, e investigador reconocido en el mundo de los biosensores electroquímicos, con el que entabló una buena amistad (Figura 1b). Igualmente, asistió Elena Domínguez, catedrática de la Universidad de Alcalá de Henares y, actualmente, vicepresidenta de Relaciones Internacionales del csic. Ambos profesores formaron parte, años más tarde, de los tribunales de nuestras tesis doctorales. Igualmente, durante la cena de gala del congreso, compartieron mesa y pudieron charlar animadamente con el profesor Marco Mascini y su mujer, investigador de la Universidad de Florencia y un peso pesado en el campo de los biosensores electroquímicos a nivel mundial. Salvador, nos confesó, años más tarde, que en la charla de Agustín no se había enterado de nada, porque la metodología expuesta era bastante complicada y difícil de entender. Esto ocurrió 3 años después, en el mes de septiembre de 1999, cuando ambos conseguimos nuestro título de doctor. Poco después, a principios del 2000, Agustín conseguiría su plaza de catedrático de Universidad.



Fig. 1.- a) Agustín y César en un templo en Bangkok, b) Agustín y César con Salvador Alegret en el 4th World Congress on Biosensors (Bangkok)

El proyecto de investigación que había presentado en su oposición a cátedra de universidad, ya contemplaba los últimos avances producidos en la línea de investigación, iniciada un lustro antes, que implicaba mejoras en los métodos de detección desarrollados. Permitían detectar concentraciones más bajas, es decir, se habían desarrollado métodos de detección más sensibles. Pero, además, se proponían otras plataformas electroquímicas para realizar los ensayos biológicos. Eran los electrodos serigrafiados.

Este cambio fue muy importante, ya que uno de los hándicaps que tenían todos los métodos inmunoelectroquímicos que habíamos desarrollado, es que se basaban en el uso de electrodos de pasta de carbono. Si bien, son electrodos muy agradecidos, no son buenos candidatos si se piensa en su comercialización. Los electrodos serigrafiados permiten utilizar volúmenes de muestra pequeñas y llevan en la misma tarjeta los tres electrodos que se necesitan para realizar la medida electroquímica (electrodo de trabajo, donde se realiza la reacción inmunológica, el electrodo auxiliar y un electrodo de referencia). Además, se pueden fabricar a gran escala de una forma reproducible. Esto quiere decir, que un método de análisis basado en dichos dispositivos, es más fácil de reproducir a gran escala y, por tanto, de comercializar.

La primera vez que se trabajó con este tipo de electrodos fue en el curso académico 1999-2000. Durante dicho curso y los siguientes entraron en el laboratorio muchos estudiantes, llegando a ser alrededor de 13 estudiantes realizando sus tesis de licenciatura y posteriormente tesis doctorales. El grupo había crecido y tenía financiación a través de dos proyectos de investigación. La expansión del grupo de investigación dio lugar a que nosotros, ya en nuestro último año de tesis, hiciésemos además labores de dirección, siempre bajo la supervisión de Agustín. En el año 2000 se presentó la primera tesis de licenciatura, de María Díaz González, dirigida por César y por Agustín, que versaba sobre el uso de este tipo de electrodos. En dicho trabajo, se detectaba electroquímicamente el producto de la reacción enzimática de la fos-

fatasa alcalina con el sustrato 3-indoxil fosfato, el índigo carmín. Se probaron electrodos serigrafiados de dos casas comerciales, una alemana y otra de Estados Unidos. El precio de estos electrodos era espectacular. Los electrodos de la casa comercial alemana eran de aproximadamente 8 €/unidad, mientras que los electrodos de la casa norteamericana eran más baratos, pero, aun así, su precio seguía siendo abusivo, del orden de 4 €/unidad. Afortunadamente, estos últimos resultaron ser los que mejores características presentaban para nuestros objetivos.

Aunque estos electrodos permitirían facilitar la comercialización de cualquier desarrollo realizado con ellos, su precio limitaba en gran medida su uso masivo. Aunque en esa época teníamos financiación, esta no era suficiente para costear toda la investigación que queríamos hacer. El comportamiento electroquímico era diferente con respecto a los electrodos que estábamos utilizando hasta el momento. Esto implicaba un largo trabajo de investigación encaminado a trasladar todo lo que se había hecho sobre electrodos de pasta de carbono a estos electrodos. Así que hubo que ralentizar los desarrollos realizados sobre estos electrodos.

Sin embargo, a través del empresario que nos estaba apoyando desde hacía unos años, nos metimos en un consorcio europeo y se solicitó un proyecto europeo cuvo objetivo era la detección de enfermedades infecciosas pulmonares. Dicho proyecto fue concedido por un periodo de dos años (2002-2004) y supuso una invección de dinero, nunca antes vista por el grupo. Este proyecto y otros que ya teníamos permitieron contratar personal, algunos va en el grupo y facilitaron la compra de electrodos serigrafiados sin tanta restricción. Podemos hablar aquí de un antes y un después en el grupo. La mayor financiación, aceleró todos los estudios y desarrollos que se estaban haciendo, y aumentó exponencialmente la producción científica del grupo de investigación, así como la solicitud de patentes. En este punto, aunque se disponía de presupuesto para la compra de electrodos, se empezaba a pensar en poder obtener nuestros propios electrodos, es decir, en serigrafiar nuestros propios dispositivos. Así, paralelamente al desarrollo de este proyecto europeo, se solicitó otro proyecto nacional coordinado en el que Agustín era Investigador Principal. En este proyecto se abordaba la construcción de inmunosensores de neumolisina y albúmina sobre electrodos serigrafiados. El consorcio estaba formado por otros dos grupos. Uno de la Facultad de Medicina, formado por Javier Méndez y Juan Ramón de los Toyos, con el que ya habíamos colaborado anteriormente y que habían desarrollado unos anticuerpos contra la neumolisina, y un protocolo para la detección de neumonía. El otro grupo estaba formado por ingenieros electrónicos de la Escuela Politécnica de Ingeniería de Gijón, liderados por Alberto Martín Pernía. Y fue con este último grupo con el que empezamos a fabricar nuestros propios electrodos serigrafiados.

A estas alturas, se había adquirido un *know-how* importante en el manejo de estos electrodos y en el desarrollo de inmunosensores y, también de genosensores sobre estos dispositivos, que continúo más adelante con la incorporación de electrodos nanoestructurados y el desarrollo de sensores enzimáticos.

Parecía natural que se produjese el salto de la Universidad a la empresa, pero para ello se necesitaba personal con un perfil diferente, con voluntad

emprendedora y no solo académica. Dentro del grupo se encontraban dos estudiantes de doctorado que habían participado tanto en el proyecto europeo como el nacional, antes comentados. Se trababa de David Hernández Santos y Pablo Fanjul Bolado. Ambos, conjuntamente con Agustín Costa, fundaron la primera *spin-off*, basada en toda la experiencia adquirida con anterioridad en el grupo de investigación. Así, en mayo de 2006 se creó la empresa Drop-Sens. Los pasos y las gestiones que hubo que hacer para montar esta empresa están fuera de las pretensiones de este capítulo, pero sí que allanaron el camino para otros proyectos empresariales posteriores que se forjaron en el grupo de investigación, relacionados con otras líneas de investigación que se habían desarrollado paralelamente.