

Revista de Ciencias de la
Universidad Pablo de Olavide

MO
LE

53



LA



ISSN 2173-0903

Portada

Martina Medici Torres

Plantilla de la revista

Norberto Díaz Díaz

Editores de las secciones

MoleQla Ambiental	- Ana Martín Calvo
MoleQla Energía	- Juan Antonio Anta Montalvo y Gerko Oskam
MoleQla Nutricional	- Gladys Margot Cahuana Macedo
MoleQla Patrimonio	- Mónica Moreno Falcón
MoleQla Farmacéutica	- Matilde Revuelta González
MoleQla Nanotecnológica	- Ana Paula Zaderenko
MoleQla Biotecnológica	- Cristina Guillén Mendoza
MoleQla Celular	- Guillermo López Lluch
MoleQla Relatos	- Jose Manuel Vicent
MoleQla Informática	- Norberto Díaz Díaz
MoleQla Tierra	- Manuel Díaz Azpiroz
MoleQla Médica	- Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Procesos	- Sara González García
MoleQla Deporte	- Alberto Grao Cruces
MoleQla Forense	- Antonio Aguilar García
MoleQla Instituto	- Almudena García Sánchez
MoleQla Educativa	- Macarena Esteban Ibáñez
MoleQla Química	- Patrick Merkling

Responsable de Maquetación

Francisco Araque Frías

Información sobre todas las secciones de MoleQla en <http://www.upo.es/MoleQla>

Editores

Juan José Gutiérrez Sevillano
Ana Martín Calvo



ISSN 2173-0903

Editado el 10 de julio de 2026

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

EDITORIAL

Desde el equipo editorial de Moleqla, queremos saludar el verano y despedir el curso con este nuevo número de la revista, de modo que tengáis interesantes y variados temas para discutir en los momentos de asueto y ocio que están por venir.

¿De qué hablamos cuando hablamos de proteger nuestro entorno? A menudo, la respuesta rápida nos lleva a pensar en grandes cumbres climáticas o en políticas internacionales. Sin embargo, la ciencia nos demuestra que el cuidado es, en su esencia, un sistema complejo de interacciones a todas las escalas. Desde Moleqla, en este número os invitamos a explorar las fronteras de esa protección.

Empezamos mirando al agua, preguntándonos en nuestra sección *Ambiental* quién cuida realmente a quién en la delicada relación entre un río y una de sus especies, para luego saltar a soluciones como Ecofire, un nuevo modelo de extintor made in Spain, o el fascinante descubrimiento de microorganismos marinos devoradores de plásticos que abordamos desde la *Nanotecnología*.

Pero la protección empieza en nosotros mismos. En las páginas de *Celular* y *Farmacía*, nuestros autores nos traen desde el horizonte de la erradicación del VIH hasta las promesas de las vacunas contra el cáncer. Nos adentramos en la letra pequeña de la medicina moderna: cómo el simple gesto de tomar un fármaco cotidiano puede sabotear una inmunoterapia al alterar nuestro microbioma, la revolución de los PROTACs y la urgente necesidad de redefinir tratamientos invisibilizados como el del Síndrome de Ovario Poliquístico. Y como mirar al futuro exige cuidar a las próximas generaciones, nos hacemos eco de los desafíos globales en la condición física de nuestros jóvenes tras el encuentro ISBNPA 2026.

Finalmente, no debemos olvidar que proteger el futuro carece de sentido si dejamos que nuestro pasado se desmorone. Por eso, cerramos este número en *Patrimonio*, demostrando que la conservación del legado cultural no está reñida con la vanguardia tecnológica. ¿Quién diría que la Inteligencia Artificial, los recubrimientos con nanopartículas o los aceites esenciales se convertirían en los grandes escudos de nuestros monumentos frente al riesgo climático?

El conocimiento que no se comparte, se estanca. Pasen, lean, disfruten y, sobre todo, cuestionen.



Juan José Gutiérrez Sevillano

ÍNDICE

1. Moleq1a Ambiental

- 1.1. ¿Quién cuida a quién: el río al mejillón o el mejillón al río?
- 1.2. Un Nuevo Modelo De Extintor Español: Ecofire

2. Moleq1a Celular

- 2.1. Hacia el fin del VIH
- 2.2. La inmunosenescencia celular: Cómo el envejecimiento impacta en la respuesta inmune
- 2.3. Avances y Desafíos en el Desarrollo de Vacunas Contra el Cáncer: Una Perspectiva Inmunoterapéutica

3. Moleq1a Deporte

- 3.1. The future of global youth physical fitness surveillance: Report of the expert panel at the *ISBNPA 2026 Satellite Meeting: Challenges and opportunities in the promotion of an active life in childhood and adolescence* (Part 1)

4. Moleq1a Farmacia

- 4.1. Cuando los fármacos cotidianos sabotean la inmunoterapia: el impacto del microbioma en la eficacia y toxicidad de los tratamientos oncológicos
- 4.2. Redefiniendo el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico
- 4.3. De la Inhibición a la Degradación: el avance terapéutico de los PROTACs

5. Moleq1a Nanotecnología

- 5.1. Microorganismos marinos capaces de degradar plásticos

6. Moleq1a Patrimonio

- 6.1. Caracterización y evaluación de la eficacia biocida de aceites esenciales en la conservación del Patrimonio
- 6.2. Recursos geoespaciales e Inteligencia Artificial aplicados a la conservación del patrimonio cultural frente al riesgo climático
- 6.3. Recubrimientos autolimpiantes con acción biocida: nanopartículas para la conservación del patrimonio pétreo

¿QUIÉN CUIDA A QUIÉN: EL RÍO AL MEJILLÓN O EL MEJILLÓN AL RÍO?

CARLA RISOTO GARCÍA.

Resumen— La *Margaritifera auricularia*, un mejillón de río poco conocido pero con un papel imprescindible para los ecosistemas de agua dulce, debido a que contribuye a mantenerla limpia y en buen estado. Es una especie incluida en el Catálogo Nacional de Especies Amenazadas, y su situación de extinción ha llevado a numerosos expertos a desarrollar programas de conservación y reproducción, con el objetivo de evitar su desaparición.

Palabras Claves— *Margaritifera auricularia*, peligro de extinción, calidad del agua, especie paraguas, mejillón de río.

1. INTRODUCCIÓN

La *margaritifera auricularia*, es una especie de molusco bivalvo de agua dulce que está en peligro de extinción a nivel nacional, dado que en muchos otros lugares como Francia y otros países europeos han desaparecido por completo. Sabemos que estas especies solían vivir en colonias densas y a causa del deterioro ambiental, estas colonias se han visto reducidas hasta el 90% de la población a nivel mundial.

También reciben el nombre de 'náyades', referido a las ninfas acuáticas de la mitología griega las cuáles eran las encargadas de la protección de las aguas dulces, al igual que sucede con el mejillón de río.

Conocemos el dato de que estos moluscos son capaces de filtrar hasta 50 litros de agua y están depurando constantemente.

Para la *margaritifera* es muy importante el hábitat natural pero a su vez la calidad de su entorno depende en gran parte de ellas, por lo que se denomina especies paraguas o bioindicadoras.

2. CARACTERÍSTICAS

Las *náyades auriculadas* son parecidas al mejillón del mar, su exterior es de color negro con marcas de crecimiento visibles, y su interior es blanco. El adjetivo "auriculada o auricularia" viene de la forma arqueada que presenta, las cuales recuerdan a una oreja. Se trata de una especie muy longeva incluso se han documentado individuos de más de 100 años y que se cuentan a través de los anillos que se manifiestan en su concha, al igual que sucede con los anillos de los árboles.

Se alimentan filtrando el agua, por tanto la depuran y la oxigenan.

Se han visto distribuidas por varias poblaciones de Francia, Marruecos, y en general tuvo una gran extensión europea y norteafricana. Suelen permanecer en el mismo sitio; optan por adherirse a gravas o arenas de las orillas del río; excepto si hay riadas o problemas ambientales o incluso si "no se sienten a gusto", es decir, en caso de que haya mucha contaminación deciden desprenderse y se dejan llevar por el agua.



[Fig. 1. Margaritíferas auricularias](#)

2.1. Interacción química con el agua

La *margaritifera auricularia* tiene un impacto químico indirecto muy importante. Interactúa filtrando partículas como bacterias, fitoplancton, materia orgánica y acumulan contaminantes como metales pesados y pesticidas en sus tejidos y actúan como un bioindicador pasivo clave, esto significa que son especies que nos ofrecen información sobre la calidad del agua pero sin alterar el ambiente y su presencia, cantidad o salud refleja cómo está el lugar. Su presencia indica aguas limpias, mientras que su declive señala problemas químicos y físicos como la eutrofización que normalmente vienen de residuos, basuras o abonos provocando varios problemas, entre ellos el crecimiento de algas que al morir y descomponerse consumen gran cantidad

de oxígeno, provocando que otros organismos como pueden ser la *margaritifera*, mueran. Además, es muy sensible al pH ácido, y el agua puede volverse ácida a causa de la contaminación provocando daños en la concha e incluso la reproducción puede verse afectada.

La *náyade auriculada* no cambia la fórmula química del agua, sino que actúa como un filtro que retiene y procesa las partículas que están disueltas y suspendidas en ella.

3. REPRODUCCIÓN

Respecto a su reproducción dependen de peces hospedadores como salmones o truchas.

La *margaritifera auricularia* parece ser una especie hermafrodita. El esperma es liberado en el agua e inhalado por otras náyades junto con el agua que filtran. Tras producirse la fertilización, los huevos son incubados en las branquias del molusco donde se desarrollan larvas microscópicas denominadas *gloquidios* éstas se liberan al agua y las larvas se van a las branquias de un pez hospedador, donde permanecen durante varias semanas hasta ser un *juvenil bentónico*, esto quiere decir que ya ha completado su metamorfosis larval y son capaces de asentarse por sí solos y convertirse en un pequeño bivalvo, cayendo al fondo del río, donde deberán protegerse de depredadores y encontrar un hábitat donde crecer. Sabemos que una sola margaritifera es capaz de liberar millones de larvas cada año, pero solo algunas consiguen llegar a ser un mejillón adulto.

Es importante destacar que el pez hospedador no sufre daño alguno por portar a estos huéspedes.

3.1. Amenazas: El ser humano como gran depredador del mejillón de río

Sin duda el mayor peligro para el mejillón de río es el hombre. A pesar de que este mejillón no es comestible; en algunos lugares se ha producido la sobreexplotación del molusco para obtener perlas ó el nácar siendo uno de los principiantes causantes de su extinción. Así como la contaminación de las aguas por vertidos, o el deterioro de las riberas de los ríos por cierta masificación de personas atraídas principalmente por las actividades acuáticas.

También, la creación de presas que controlan el flujo del agua supone un grave riesgo, ya que se sienten atacadas en muchas ocasiones por las corrientes y se desprenden de la roca donde están adheridas para buscar un sitio que le resulte menos hostil, lo que en ocasiones las aísla de otros individuos y complica todavía más la reproducción, como también la falta de salmones o truchas que les resulta imprescindible.

En resumen, podemos destacar cinco factores de amenaza; la sobrepesca, la contaminación como las canalizaciones, la disminución de peces hospedadores a causa de la sobrepesca, los deportes acuáticos y la navegación fluvial que provoca una erosión del fondo.

4. ESPAÑA Y SUS PROYECTOS DE CONSERVACIÓN

En España se han desarrollado varios proyectos de conservación de la especie. Ya hay varios lugares que se están protegiendo e incluso están consiguiendo reproducirlas en cautividad.

El objetivo principal es el mantenimiento de las colonias ya existentes y para ello, se debe no alterar ni los fondos del río ni las orillas. En muchos lugares la población de las náyades está compuesta de individuos muy viejos y muchos de ellos quedan aislados, con lo cuál resulta importante intervenir.

Entre los proyectos de conservación tenemos el que se lleva a cabo en el río Tera situado en el noroeste de la Península Ibérica, concretamente en Zamora. Es cierto que en el río Tera hay una gran contaminación por culpa del ser humano y hay un mal tratamiento de las aguas, pero contiene un gran tesoro, que son las *margaritiferas*.

En los laboratorios de la zona realizan un trabajo esencial para evitar la extinción de las náyades. Su trabajo consiste en coger truchas que contiene en sus branquias larvas de este molusco, cuando finalizan la metamorfosis lo retienen durante unos años en observación en el laboratorio y al llegar a una edad aproximada de unos seis años prueban a echarlas al río para ver si son capaces de desenvolverse solas.

Además, se restauran los bosques de la ribera para ofrecer la protección de las orillas y mejorar la contaminación del agua; se tienen un control de la extracción de agua para asegurar tener caudales adecuados.

Se protege a los peces hospedadores, entre ellos la trucha común y el salmón y procuran mejorar las poblaciones de estas especies para optimizar la reproducción de los moluscos. Se vigila a las especies exóticas invasoras que alteran el ecosistema y reducen las actividades humanas.

Asimismo, estudian y mejoran las técnicas para que estas *margaritiferas* puedan sobrevivir. Y finalmente, realizan un trabajo de concienciación pública sobre la importancia de estas especies.

Afortunadamente, esta iniciativa no es única, se pueden encontrar en otros lugares de España.



Fig. 2. Del laboratorio al río

5. CONCLUSIONES

Podemos concluir, que la *Margaritifera auricularia* es una especie fundamental para determinar la calidad del agua de los ríos, gracias a que actúan como bioindicadores.

La extinción de esta especie está produciendo el deterioro de muchos ríos; asimismo la contaminación del río está afectando a este molusco. Por lo que deberíamos proteger su hábitat, la calidad del agua y los peces de los que dependen.

Los proyectos de conservación son de extrema necesidad para evitar su desaparición y para concienciarnos de su importancia.

En definitiva, y respondiendo a la pregunta inicial, el mejillón depende del río y el río del mejillón. Pero está en las manos del ser humano el mantener el equilibrio del agua y la calidad del ecosistema por el bien de todos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi profesor Juan Jose Gutiérrez Sevillano, el cuál nos ha ofrecido participar en la revista *Moleqla* realizando una investigación como actividad voluntaria; gracias a que nos haya incitado a generar esta actividad he aprendido mucho sobre esta especie y su impacto ambiental.

REFERENCIAS

- [1] <https://www.rtve.es/play/videos/reduce-tu-huella/sanabria-renace/7009212/>
- [2] Universidad de Oviedo. INDUROT Instituto de Recursos Naturales y Ordenación del Territorio. Ministerio de Medio Ambiente. Informe preliminar sobre la situación de la Madreperla de río (*Margaritifera margaritifera*) en España. Seminario sobre conservación de la margaritifera. Pola de Somiedo (Asturias, España) 1999
- [3] https://www.miteco.gob.es/content/dam/miteco/es/biodiversidad/publicaciones/estrategias/pbl_estrategia_margaritifera_auricularia_tcm30-194739.pdf
- [4] <https://www.aquaportail.com/especies/ficha/invertebrado/3382/margaritifera-margaritifera>
- [5] <https://share.google/hcOrN9DLBbeYmalvO>
- [6] <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.rios-galegos.com/Margaritifera.pdf&ved=2ahUKewjfgvvZmMCRAxX4XUEAHatoHMOOFnoFCCYQAQ&usg=AOvVaw3WcdMd6FtoZ1t-GDLxnuOe>

- [7] <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.fundacionaquae.org/margaritifera-conservar-naturaleza/&ved=2ahUKewjfgvvZmMCRAxX4XUEAHatoHMOOFnoFCEsOAO&usg=AOvVaw0y7xPWdKEObO4eFI4pi9t7>
- [8] https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.miteco.gob.es/content/dam/miteco/es/biodiversidad/temas/inventarios-nacionales/margaritifera_margaritifera_tcm30-198184.pdf&ved=2ahUKewjfgvvZmMCRAxX4XUEAHatoHMOOFnoFCA8OAO&usg=AOvVaw0sP5cTOVRBIMQea3eWfV84
- [9] https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.lavozdegalicia.es/noticia/extravoz/2016/01/24/galicia-80-mejillon-rio-peninsula/00031453461734855415457.htm&ved=2ahUKewjfgvvZmMCRAxX4XUEAHatoHMQQFnoFCE0QAQ&usg=AOvVaw0-Uy_EiHs3liWH5E2rETEi
- [10] JSTOR. In vitro Culture of Glochidia from the Freshwater Mussel *Anodonta cygnea*. Paula Lima; Uthaiwam Kovitvadhi; Satit Kovitvadhi; Jorge Machado. Invertebrate Biology. Vol. 125 (2006)-<https://www.jstor.org/stable/3701481>
- [11] <https://www.aragonhoy.es/agricultura-ganaderia-y-medio-ambiente/centro-cria-margaritifera-gobierno-aragon-completar-ciclo-reproductivo-cautividad-primera-vez-92711>
- [12] <https://www.aragonhoy.es/medio-ambiente-turismo/aragon-elabora-nuevo-plan-recuperacion-margaritifera-auricularia-94985>



Carla Risoto García, estudiante del primer curso del doble grado de Ciencias Ambientales y Geografía e Historia en la Universidad Pablo de Olavide (UPO).

Un Nuevo Modelo De Extintor Español: Ecofire

Eduardo Suárez Madroñal

Resumen—César Sallén con el fin de mejorar la gestión frente a los incendios crea Ecofire. Su producto consiste en una capa carboxilica que bloquea el paso de oxígeno y reduce el calor del fuego provocando su extinción. El producto es mucho más eficaz que el agua y es capaz de apagar todo tipo de fuegos.

1. INTRODUCCIÓN

César Sallén es un inventor y empresario de Binéfar (Huesca), creador de Ecofire en 2023. En 2022, unos incendios forestales en la sierra de la Culebra se llevaron la vida de varios bomberos, entre ellos un vecino de César Sallén. Esta experiencia le sirvió de aliciente para desarrollar una herramienta que deje obsoleta las limitaciones del agua en cuanto a la extinción de fuegos. Ecofire se crea con la idea de hacer más fácil y segura la labor de los bomberos y los ciudadanos que se vean en la situación de tener que tratar con un incendio, se desarrolló pensando en sus necesidades.

2. ECOFIRE

Ecofire es un compuesto líquido a base de fibra de celulosa y almidón, no funciona mediante espuma, ni funciona como un retardante. Su funcionamiento es mediante el bloqueo de 2 de los 3 elementos que componen el triángulo del fuego. El triángulo del fuego son los elementos necesarios para que se produzca un incendio: Combustible, Oxígeno y Calor. Ecofire crea una capa protectora carboxilica que bloquea el paso del oxígeno y la transmisión del calor. Esta capa puede aumentar su grosor hasta 60 veces en la superficie aplicada. Se estima que su eficacia es entre 6 y 10 veces mayor que la del agua a la hora de apagar el fuego y que un litro de Ecofire equivale a 40-60 litros de agua utilizados para un incendio. Lo cual permite aprovechar de una forma más eficiente el espacio a la hora de llevar material para gestionar incendios.

2.1. Tipos de Ecofire

El catálogo de Ecofire incluye distintos tipos de productos según si se recomienda para uso en el hogar, para uso industrial, para liberar desde el cielo... Cada uno de estos productos tienen su propia clasificación en cuanto a agentes extintores. Hay distintos tipos de fuegos para los que un extintor puede gestionar. Los fuegos de tipo A son los generados por un combustible sólido (madera, plástico...), los fuegos de tipo B son los generados por un combustible líquido inflamable (Gasolina, pinturas, grasas...),

los fuegos de tipo BII generados por gases inflamables (propano, hidrógeno, butano...), los fuegos de tipo C provenientes de un origen eléctrico (ordenador, baterías...), los fuegos de tipo D generados por metales combustibles (magnesio, sodio, potasio...), los de tipo F producidos por algunos aceites y grasas de origen vegetal y animal, y los fuegos tipo Li producidos por combustible de Litio (baterías de litio...). A continuación una tabla con los distintos tipos de Ecofire y sus capacidades respecto a cada tipo de fuego:

CLASES DE FUEGOS Según la Normativa Europea					
INICIADO POR	ECO FIRE INDUSTRY	ECO FIRE FOREST	ECO FIRE FLIGHT	ECO FIRE HOME	ECO FIRE S. EXTINGUISHER
FIRE CLASS A Fuego de materiales combustibles sólidos	✓	✓	✓	✓	✓
FIRE CLASS B Fuego de líquidos combustibles o sólidos licuables	✓	✓	✓		✓
FIRE CLASS B(II) Fuego de gases combustibles (como el gas natural, el hidrógeno, el propano o el butano)	✓	✓	✓		✓
FIRE CLASS C Fuego eléctrico	✓			✓	✓
FIRE CLASS D Fuego de ciertos metales combustibles (magnesio, litio, zinc, sodio, potasio, etc.)	✓				✓
FIRE CLASS F Fuego de aceites vegetales o grasas animales	✓			✓	✓
FIRE CLASS Li Fuego de equipos eléctricos y baterías	✓				✓

Fig. 1. Tipos de incendios en los que se pueden usar los productos. CatalogoEcofire.pdf

3. CONSECUENCIAS Y SEGURIDAD

Ecofire es un compuesto completamente biodegradable, no tiene movilidad por el suelo ni es tóxico para el entorno. Por lo que no supone un riesgo para el medio ambiente. Aun así es recomendable su recolección y transporte a un lugar de eliminación autorizado. Tampoco es peligroso para las personas, no presenta ninguna sustancia peligrosa, ni corrosiva o irritable para la piel u ojos. Tampoco es un producto que presente incompatibilidades con otras sustancias. Su manipulación y almacenamiento es completamente estable y seguro. Todas estas cualidades vuelven a Ecofire un producto único en el mercado, no habiendo otro que reúna todos estos beneficios.

4. CONCLUSIONES

Como resultado a su gran innovación y su poco perjuicio al medio ambiente Ecofire ha ganado mucha popularidad, en muy poco tiempo, logrando internacionalizarse. Ha aparecido en multitud de noticias y ha llegado a aparecer en el hormiguero como experimento. Sus propiedades para aislar el fuego mediante una película carboxílica abre las puertas a la innovación a nuevas formas de detener incendios de forma rápida y segura para el entorno.

REFERENCIAS

- [1] Mundo Extintor, Ecofire, <https://www.mundoextintor.com/ecofire-industri-5-l-100-ecologico-organico-y-biodegradable-b2f0/?srsltid=AfmBOoqzw93k8H5NH1pqjs9xKJTnMdQmBzhIJqI4ytI5yhOpp7ZB3>
- [2] Madrid diario, 09/2025, Así es el invento que quiere cambiar la forma de apagar incendios, <https://www.madridiario.es/ecofire-invento-que-quiere-cambiar-la-forma-de-apagar-incendios?srsltid=AfmBOopk6ANmuzgZnZuw5htnYaKRrUxXaTUvtwCxDNbsmP-oXlj0Mdh>
- [3] Especificaciones técnicas Ecofire, <https://ecofireglobaldistributor.com/especificaciones-tecnicas/>
- [4] Catálogo Ecofire, https://ecofireglobaldistributor.com/catalogo/ecofireglobal_ES.pdf
- [5] Ficha Seguridad Ecofire, <https://ecofire.simonrack.com/wp-content/uploads/2025/07/FICHA-SEGURIDAD-SECURITY-DATA-SHEET-ECOFIRE-ESP.pdf>
- [6] El diario de madrid, 03/09/2025, El producto español Ecofire 100 veces más eficaz que el agua brilla en El Hormiguero <https://www.eldiariodemadrid.es/articulo/medio-ambiente/producto-espanol-ecofire-100-veces-mas-eficaz-que-agua-brilla-hormiguero/20250903120140108737.html>



Eduardo Suárez Madroñal, estudiante de Ciencias Ambientales y Geografía e historia en la Universidad Pablo de Olavide

Hacia el fin del VIH

Nieves Botello García

Resumen— Actualmente no hay tratamientos que prevengan o curen el VIH, solo tratamientos que lo contienen. A pesar de ello, se han dado varios casos excepcionales de éxito a lo largo de la historia contra la enfermedad. La tecnología CRISPR-Cas9 proporciona una nueva herramienta para el desarrollo de terapias contra el VIH. Hay estudios para el desarrollo de vacunas preventivas contra el VIH. Pero aún queda camino por avanzar hacia la cura, prevención y posterior erradicación de dicha enfermedad.

Palabras Claves— VIH, Sida, CIRSPR, vacunas, Mosaico.



1. INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un Epatógeno que ataca al sistema inmune, y en su forma más grave de infección, provoca la enfermedad del Sida (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Se trata de un retrovirus que infecta a las células propias del sistema inmunitario humano, en especial a los linfocitos T CD4+, los macrófagos y las células dendríticas, destruyéndolas de forma progresiva. Si la enfermedad se desarrolla, el paciente queda expuesto a numerosas infecciones tanto víricas como bacterianas, que son las que, en última instancia, acaban terminando con su vida.

[1]

Hoy en día hay medicamentos antirretrovirales que permiten la vida con VIH sin llegar a desarrollar Sida, llegando este virus a ser indetectable e intransmisible. El tratamiento antirretroviral, el estándar para controlar la enfermedad, es efectivo para suprimir la replicación viral dentro del cuerpo y bloquea la transmisión a otras personas, con lo que el paciente logra un nivel tan reducido en sangre del VIH que pasa a ser indetectable en un análisis convencional. Pero el VIH persiste en reservorios, de manera que, si se suspende la terapia, tiene capacidad de replicarse y puede volver a atacar al paciente, por lo que estos tratamientos no pueden ser suspendidos. La investigación biomédica busca modos de eliminar por completo el virus del cuerpo de los pacientes infectados. [2], [3]

2. CASOS DE ÉXITO

Se han dado casos de pacientes en Berlín y Londres que lograron una curación absoluta porque el virus desapareció después de un trasplante de células madre para tratar las enfermedades hematológicas que padecían. También se han encontrado casos excepcionales de pacientes con virus defectuosos o factores genéticos asociados a una potente respuesta inmune al VIH por parte de un tipo de linfocito, que han conseguido erradicar al virus. A estos pacientes se les conoce por el nombre de “controladores de élite”. Entre ellos, hay que destacar el caso de una paciente argentina conocida como “paciente Esperanza”, quien logró una “cura esterilizante” del virus. Esto significa que el VIH no se detecta ni en la sangre ni en las células, ya que fue desactivado por la acción de su propio sistema inmune.

Cabe mencionar, entre los casos en España, el que se presentó en la Conferencia Mundial del SIDA 2022. Se trataba de un paciente tratado en Barcelona en el que se ha dado, de forma excepcional, la curación funcional del SIDA. En este caso, la paciente sigue teniendo el virus, pero su sistema inmunitario pudo controlar la replicación 15 años después de haber dejado el tratamiento contra el SIDA (en el cuerpo de la mujer, el VIH se sigue replicando de un modo controlado, siendo indetectable o intransmisible para el resto de personas). El gran hallazgo de los investigadores radicó en caracterizar dos poblaciones de células que consiguen controlar el VIH: las células “natural killer” (NK), que forman parte del sistema inmune innato y constituyen la primera línea de defensa frente a diferentes patógenos, y los linfocitos T CD8+, que desempeñan un papel clave en la defensa de las células frente a virus y bacterias. Comparado con otras personas, la paciente tiene niveles muy altos de estas dos poblaciones que pueden estar bloqueando el virus y destruyendo células infectadas. [3] [4]

3. POSIBLE USO DE CIRSPR PARA EL DESARROLLO DE UNA CURA PARA EL VIH

Se ha empleado la tecnología CRISPR-Cas9 para encontrar qué genes humanos resultan importantes en el desarrollo de la infección por VIH en sangre.

Se identificaron 86 genes que pueden desempeñar un papel importante en la forma en que el VIH se replica y causa enfermedades. Entre todos estos genes, además, se incluyen más de 40 genes que nunca antes se habían analizado en el contexto de la infección por el VIH, por lo que el trabajo propone un nuevo mapa para comprender cómo el VIH se integra en nuestro ADN y establece una infección crónica.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios sobre el virus de inmunodeficiencia humana se han basado en el uso de células cancerosas humanas inmortalizadas -como las células HeLa- empleadas como modelos para estudiar cómo se replica el VIH en el laboratorio. Se trata de células que, debido a una mutación, pueden reproducirse indefinidamente. Si bien estas células son fáciles de manipular en el laboratorio, son modelos imperfectos de células sanguíneas humanas. Además, la mayoría de estos

estudios usan tecnología para rechazar la expresión de ciertos genes, que, al contrario que ocurre con CRISPR, no los desactiva por completo, lo que significa que los científicos no siempre pueden determinar con exactitud si un gen estuvo realmente involucrado en ayudar o suprimir la replicación viral. Con el sistema CRISPR no hay intermediarios: el gen está activado o desactivado. Gracias a la tecnología CRISPR estamos ante la representación más fiel que podemos estudiar en un laboratorio de lo que sucede en el cuerpo durante la infección por VIH.

Para el estudio, las células T -el tipo de célula principal al que se dirige el VIH- se aislaron de la sangre humana. Posteriormente, mediante CRISPR se eliminaron cientos de genes. A continuación, las células knock-out, es decir, las células modificadas, fueron infectadas con el VIH y analizadas. Y así, los científicos pudieron comprobar que las células que habían perdido un gen importante para la replicación viral mostraron una disminución de la infección, mientras que las células que perdieron un factor antiviral la aumentaron. [5]

4. HACIA LA VACUNA DEL VIH

Cabe diferenciar entre una vacuna preventiva y una vacuna terapéutica. Una vacuna preventiva contra el VIH se administra a las personas que no tienen la infección por el VIH, mientras que una vacuna terapéutica contra el VIH se administra a las personas que ya tienen la infección para reforzar la respuesta inmunitaria de una persona al VIH que ya está en su cuerpo. [6]

El mayor problema a la hora de encontrar una vacuna para el VIH es que este virus muta a un ritmo demasiado rápido. Además, este virus tiene una estructura muy diferente al resto de virus comunes, pues las proteínas de su superficie están densamente recubiertas de azúcares y el sistema inmunitario tiene más dificultad para reconocer las proteínas del virus y reaccionar. Así, la glicoproteína de la envoltura del VIH es extrema. Es la proteína más glicosilada de todos los virus en las 22 familias. Más de la mitad del peso es azúcar. Y el virus ha descubierto una manera, lo que significa que el virus ha evolucionado por selección natural, para usar estos azúcares como escudos para protegerse del reconocimiento de los anticuerpos que el huésped infectado está tratando de producir. La célula huésped agrega estos azúcares y luego los ve como propios. Estas propiedades tienen importantes consecuencias, relevantes para los esfuerzos de desarrollo de vacunas.

Existe otro obstáculo que dificulta la creación de una vacuna contra el VIH: cuando te expones a un virus, ya sea por una infección o por una vacuna, el organismo produce anticuerpos, es decir, proteínas que el sistema inmunitario elabora para ayudar a combatir el virus. Estos anticuerpos también protegen contra futuras infecciones. Sin embargo, la mayoría de las personas infectadas por el VIH no producen lo que se conoce como anticuerpos ampliamente neutralizantes —que son necesarios para combatir las variantes— como ocurre con otros virus. Los anticuerpos que produce una persona infectada por el VIH generalmente solo tienen una actividad neu-

tralizante muy débil contra el virus. Además, estos anticuerpos son muy específicos de la cepa; neutralizarán la cepa con la que está infectado el individuo, pero no las miles y miles de otras cepas que circulan en la población. Esto significa que el organismo no puede eliminar el virus después de una infección inicial, y también resulta mucho más difícil que las posibles vacunas eviten las nuevas infecciones. Las investigaciones indican que podrían necesitarse combinaciones complejas de anticuerpos para neutralizar el virus. [7]

Hay varios estudios clínicos prometedores:

- HVTN 301 utiliza una pequeña proteína (o inmunógeno) para determinar si puede producir anticuerpos ampliamente neutralizantes que protejan contra el VIH. Se espera que el inmunógeno pueda estimular la producción de un determinado tipo de células del sistema inmunitario —conocidas como células B— para que puedan crear los anticuerpos por sí mismas.
- HVTN 302 evalúa tres vacunas experimentales contra el VIH basadas en la plataforma ARNm. Cada una de las vacunas contiene una proteína diferente de la espícula que se encuentra en la superficie del virus del VIH y que le permite introducirse en las células humanas. Cabe indicar que ninguna de estas vacunas puede causar en realidad la infección por el VIH.
- IAVI G002 evalúa la inocuidad y la respuesta inmunitaria de dos vacunas ARNm en 56 adultos saludables. Una investigación anterior determinó que en el 97% de los pacientes que participaron, una de las vacunas fue capaz de estimular la producción de ciertas células inmunitarias especiales que son necesarias para crear anticuerpos contra el virus del VIH.[8]

Hasta el momento, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration [FDA]) no ha aprobado ninguna vacuna preventiva contra el VIH.

Uno de los estudios más avanzado, de la mano de la compañía Janssen, es el de la vacuna MOSAICO, que está en Fase III, la última fase antes de comercializarse. Los resultados podrían estar para finales del año 2023 o principios del 2024. Esta vacuna es una vacuna preventiva.

Las Vacunas Mosaico son vacunas de ARN basadas en un vector de adenovirus (vAd26) que codifica las secuencias de los epítomos optimizadas computacionalmente para capturar la diversidad global de las variantes del VIH-1.

Concretamente, los antígenos expresados en una de estas vacunas (Ad26.Mos.HIV) pertenecen a los genes *env*, *gag* y *pol* (respectivamente codifican las proteínas de las espículas, proteínas estructurales del virus y proteínas implicadas en la transcripción y el ciclo vital del virus).

Las primeras fases de los ensayos clínicos arrojaron resultados prometedores. Se demostró que la vacuna Mosaico desencadenaba una respuesta tanto humoral (producción de anticuerpos) como celular (actuación de linfo-

citos T). Los ensayos realizados en monos manifestaron unos resultados similares, tanto en la producción de anticuerpos como en la respuesta de los linfocitos T.

Desafortunadamente, esta vacuna fracasó en la fase IIb del ensayo, denominado ensayo “Imbokodo”. Tras probarse en mujeres africanas tan solo se alcanzó una protección del 25 % de las 2600 voluntarias. Concretamente se confirmaron 63 casos positivos en el grupo placebo, frente a 51 casos en el grupo de mujeres vacunadas.

No obstante, aún queda algo de esperanza. La compañía Janssen mantiene otro estudio en pie que ya se encuentra en la fase III de su desarrollo. Esta vacuna mosaico es tetravalente para variantes de los genes mencionados con anterioridad. [9], [10], [11], [12]

5. CONCLUSIÓN Y FUTURO

Como ya se ha dicho, la creación de una vacuna preventiva para el VIH es un objetivo que encuentra muchos obstáculos, ya que el virus tiene muchas formas y habría que bloquear todas las posibles vías de entrada del virus, además de las que se puedan generar por mutación del virus mientras se están solventando las conocidas.

Aún hay mucho por avanzar hasta poder erradicar esta enfermedad, pero hay caminos abiertos que llevan a visualizar un futuro muy prometedor acerca de las terapias contra el VIH.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a Antonio Jesús Botello Hernández por sus correcciones gramaticales.

REFERENCIAS

- [1] <https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/vacuna-mosaico/>
- [2] <https://www.infobae.com/salud/ciencia/2022/08/24/vihsida-cuales-son-los-avances-en-los-nuevos-tratamientos-para-la-infeccion/>
- [3] <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2022/07/28/avance-cientifico-contr-el-sida-una-mujer-logro-controlar-el-vih-tras-15-anos-sin-medicacion/>
- [4] <https://www.lavanguardia.com/vida/junior-report/20220810/8455496/nuevo-avance-cientifico-sida.html>
- [5] https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/cura-vih-podria-estar-mas-cerca-gracias-a-tecnologia-crispr_18125
- [6] <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/factsheets/que-es-una-vacuna-preventiva-contr-el-vih>
- [7] <https://theconversation.com/vacuna-contr-vih-sida-por-que-no-hay-una-despues-de-37-anos-pero-ya-tenemos-varias-para-covid-en-solo-unos-meses-162394>
- [8] <https://www.aarp.org/espanol/salud/enfermedades-y-tratamientos/info-2022/vacuna-contr-el-vih.html>
- [9] <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vacunas-pacientes-con-vih-sida-S0716864020300341>
- [10] <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-situacion-actual-desarrollo-una-vacuna-preventiva-frente-13082737>
- [11] <https://www.huesped.org.ar/que-hacemos/ciencia/investigaciones-biomedicas/vacuna-vih/>

- [12] <https://www.omsida.org/la-vacuna-contr-el-vih-cada-vez-mas-cerca/>



Nieves Botello García. Graduada en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

La inmunosenescencia celular: Cómo el envejecimiento impacta en la respuesta inmune

Lucía Romera Osuna

Resumen— La inmunosenescencia es el proceso de deterioro del sistema inmunológico asociado al envejecimiento, que afecta tanto a la inmunidad innata como adaptativa. Este fenómeno contribuye a una mayor susceptibilidad a infecciones, una menor eficacia de las vacunas y un incremento en la incidencia de enfermedades autoinmunes y cáncer. Los principales mecanismos incluyen alteraciones en células clave como los macrófagos, células NK y linfocitos T y B, además de una reducción en la diversidad del repertorio de receptores de antígenos. Factores como el estrés crónico, la malnutrición y la presencia de enfermedades crónicas aceleran significativamente este deterioro inmunológico, aumentando el impacto clínico en la población anciana. Sin embargo, estrategias como la suplementación con micronutrientes esenciales, el ejercicio físico regular y las terapias farmacológicas emergentes, como los senolíticos, ofrecen vías prometedoras para mitigar los efectos de la inmunosenescencia.

Palabras Claves— Inmunosenescencia, envejecimiento, sistema inmune, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, estrés crónico, malnutrición.



1. INTRODUCCIÓN

La senescencia hace referencia al envejecimiento celular, lo que afecta a las funciones celulares y del organismo en su conjunto, incluyendo el sistema inmunológico. El fenómeno de la inmunosenescencia, se refiere al deterioro progresivo de la respuesta inmunitaria asociado con la edad, afectando tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. La inmunosenescencia contribuye a una mayor vulnerabilidad frente a infecciones, una menor eficacia de las vacunas y un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas como el cáncer y las patologías autoinmunes.

Comprender los mecanismos que dan lugar a este fenómeno es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de las personas mayores y optimicen la intervención médica.

El objetivo de este artículo es analizar los principales mecanismos de la inmunosenescencia, sus consecuencias clínicas y los factores que la aceleran, así como explorar intervenciones prometedoras que buscan mitigar sus efectos y promover un envejecimiento saludable [1].

2. MECANISMOS DE LA INMUNOSENESCENCIA

2.1. Cambios en la inmunidad innata

La inmunidad innata, primera línea de defensa del organismo, se ve notablemente afectada durante el proceso de envejecimiento. Entre los cambios más destacados se encuentran las alteraciones en las funciones de las **células asesinas naturales (NK)** y los **macrófagos**, elementos clave para la detección y eliminación de patógenos y células anormales:

1. Alteraciones en las células NK

Las células NK experimentan una disminución en su capacidad citotóxica, reduciendo su eficiencia para eliminar células infectadas por virus o células tumorales. Este deterioro funcional se atribuye, en parte, a una menor expresión de receptores activadores y a una alteración en las señales de comunicación intracelular que median su activación. Además, el envejecimiento conlleva una reducción en la proliferación de estas células, lo que limita aún más su capacidad de respuesta inmune frente a nuevas amenazas.

2. Alteraciones en los macrófagos

En los macrófagos, se observa un deterioro en su capacidad de fagocitosis y en la producción de citocinas proinflamatorias. Este fenómeno contribuye a un estado de inflamación crónica de bajo grado, conocido como "**inflamm-aging**", que puede agravar enfermedades relacionadas con la edad, como la arteriosclerosis y la neurodegeneración. La disminución de la actividad funcional de los macrófagos también afecta la presentación de antígenos, debilitando la conexión entre la inmunidad innata y adaptativa [2].

2.2. Cambios en la inmunidad adaptativa

El envejecimiento tiene un impacto aún más profundo en la inmunidad adaptativa, que depende de la activación y diversidad de linfocitos T y B para desarrollar respuestas inmunes específicas.

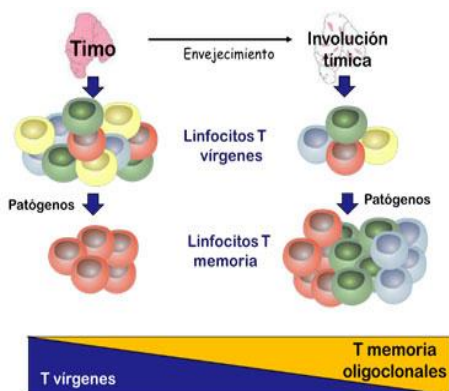
1. Disminución de la producción de linfocitos T y B

El envejecimiento conduce a una atrofia progresiva del timo, conocida como **involución tímica**,

lo que resulta en una producción disminuida de linfocitos T vírgenes. Esto limita la capacidad del sistema inmunológico para responder a nuevos antígenos, afectando la inmunovigilancia frente a infecciones y tumores. Por otro lado, la producción de linfocitos B en la médula ósea también se reduce, lo que afecta la síntesis de anticuerpos y la capacidad de neutralizar patógenos de forma efectiva.

2. Reducción de la diversidad del repertorio de receptores de células T y B

Con la edad, la diversidad del repertorio de receptores en los linfocitos T y B disminuye significativamente debido a una exposición acumulativa a antígenos previos y a la falta de regeneración eficiente de células vírgenes. Este fenómeno restringe la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y combatir patógenos emergentes, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones y reduce la eficacia de las vacunas. Además, los linfocitos T y B experimentan una expansión clonal anómala, que contribuye al agotamiento funcional de las células inmunes [3].



3. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INMUNOSENESCENCIA

3.1. Mayor susceptibilidad a infecciones

El envejecimiento del sistema inmunológico genera una mayor predisposición a infecciones virales, bacterianas y fúngicas. Este aumento en la susceptibilidad se debe a disfunciones tanto en la inmunidad innata como adaptativa. Por ejemplo, en infecciones virales, como las causadas por el virus de la influenza o el SARS-CoV-2, los adultos mayores muestran respuestas inmunitarias más débiles, lo que se traduce en mayor severidad de los síntomas y complicaciones [4].

3.2 Disminución de la eficacia de las vacunas

La inmunosenescencia también afecta la respuesta inmunitaria inducida por vacunas, disminuyendo su eficacia en la población anciana. Las personas mayores suelen presentar una respuesta inmunitaria atenuada frente a las vacunas debido a la pérdida funcional de los linfocitos B y la reducción de la producción de anticuerpos específicos. Por ejemplo, en vacunas contra la influenza o el

neumococo, la respuesta inmune suele ser menos efectiva y duradera en comparación con individuos jóvenes [5].

3.3 Incremento en la incidencia de enfermedades autoinmunes y cáncer

La inmunosenescencia no solo reduce la capacidad del sistema inmune para defenderse de patógenos, sino que también afecta su capacidad para distinguir entre células propias y no propias, y detectar células cancerosas.

- En el caso de las enfermedades autoinmunes, el envejecimiento favorece la expansión de linfocitos T autorreactivos debido a la pérdida de regulación en los mecanismos de tolerancia inmunológica. Esto incrementa la prevalencia de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide en personas mayores.
- En cuanto al cáncer, la inmunosenescencia reduce la inmunovigilancia contra células tumorales, lo que permite que estas proliferen sin ser detectadas. Estudios recientes destacan que la inmunosenescencia contribuye a un incremento significativo en la incidencia de neoplasias sólidas, como el cáncer de mama y colon, en personas mayores de 65 años [6].

4. FACTORES QUE ACELERAN LA INMUNOSENESCENCIA

La inmunosenescencia no solo está influida por el proceso de envejecimiento cronológico, sino que también puede ser acelerada por una variedad de factores externos e internos que afectan la homeostasis del sistema inmunológico.

4.1. Estrés crónico

El estrés crónico es un factor determinante que acelera la inmunosenescencia al generar desequilibrios en el sistema inmunológico. Este tipo de estrés activa de manera prolongada el eje **hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)**, provocando una sobreproducción de glucocorticoides como el cortisol, los cuales tienen efectos inmunosupresores. Esto incluye la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B, así como una reducción en la actividad de las células asesinas naturales (NK) [1].

4.2. Malnutrición y deficiencia de micronutrientes

Micronutrientes como el zinc, el selenio y las vitaminas A, C, D y E son esenciales para el correcto funcionamiento de las células inmunes. Por ejemplo, el zinc es fundamental para la activación y proliferación de los linfocitos T, mientras que la vitamina D regula la producción de citoquinas inflamatorias y estimula la respuesta inmune innata. La falta de estos nutrientes provoca una disminución en la producción de anticuerpos, un aumento en la inflamación crónica y una reducción en la capacidad del orga-

nismo para montar respuestas inmunológicas frente a patógenos [7].

4.3. Enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, representan factores aceleradores importantes de la inmunosenescencia debido a los estados inflamatorios persistentes que generan. En estas patologías, el aumento de mediadores inflamatorios como las interleucinas (IL-6, IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) induce un ambiente inflamatorio sistémico que afecta tanto a la inmunidad innata como adaptativa [8].

5. ESTRATEGIAS PARA MITIGAR LA INMUNOSENESCENCIA

5.1. Intervenciones nutricionales: Suplementación con vitaminas y minerales clave

Una nutrición adecuada desempeña un papel esencial en la modulación de la inmunosenescencia, particularmente a través de la suplementación con micronutrientes clave. El zinc es fundamental para la activación de linfocitos T y la regulación de respuestas inflamatorias, mientras que la vitamina C actúa como antioxidante, reduciendo el estrés oxidativo en células inmunes. Por su parte, el selenio mejora la actividad de las células NK y la producción de citocinas.

Estudios han demostrado que la suplementación con estos micronutrientes no solo mejora la función inmunológica en adultos mayores, sino que también reduce la susceptibilidad a infecciones respiratorias y mejora la eficacia de las vacunas [7].

5.2. Ejercicio físico regular

El ejercicio regular reduce la inflamación sistémica al disminuir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α . Además, mejora la circulación de linfocitos T vírgenes y la actividad de las células NK, fortaleciendo la inmunidad innata y adaptativa.

Programas de ejercicio moderado, como caminar o entrenamientos de resistencia, han mostrado beneficios significativos en la reducción del *inflamm-aging* y en el mantenimiento de la diversidad del repertorio de linfocitos [9].

5.3. Terapias farmacológicas emergentes

Las terapias farmacológicas diseñadas específicamente para abordar la inmunosenescencia han ganado interés en los últimos años, especialmente el uso de fármacos senolíticos.

Los senolíticos son fármacos que eliminan células senescentes, reduciendo su impacto negativo en el microambiente inmunológico. Este enfoque no solo disminuye la inflamación crónica, sino que también rejuvenece la funcionalidad de las células inmunes [10].

6. CONCLUSIONES

En conclusión, tras hacer un repaso por todos los factores y consecuencias involucradas en la inmunosenescencia, se debe señalar la importancia de llevar un estilo de vida saludable, con una dieta equilibrada y realizar actividad física en el día a día, para prevenir el deterioro no solo del sistema inmune sino de todo el organismo.

Las consecuencias asociados a la inmunosenescencia, como la disminución del efecto de las vacunas, realzan a su vez la importancia de investigar y desarrollar terapias innovadoras o personalizadas para sistemas inmunes senescentes con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la población envejecida.

REFERENCIAS

- [1] Saavedra Hernández, Danay, & García Verdecia, Beatriz. (2014). Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(4), 332-345. Recuperado en 26 de enero de 2025, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400005&lng=es&tlng=es.
- [2] Litardo Mendoza, J. D., Moreira Vera, M. G., Quiroz Mendoza, S. S., & Macías Acuña, E. D. (2024). Inmunosenescencia y su efecto en la acción farmacológica: Una revisión de literatura. *AlfaPublicaciones*, 6(2), 181-195. <https://doi.org/10.33262/ap.v6i2.521>
- [3] Ostolaza Ibáñez, A., Corroza Laviñeta, J., & Ayuso Blanco, T. (2023). Inmunosenescencia: El rol de la edad en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 38(4), 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.016>
- [4] Lutz, M., Arancibia, M., Papuzinski, C., & Stojanova, J. (2022). Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: Revisión narrativa de la evidencia científica disponible. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 57(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.08.003>
- [5] SEGG. (2021, June 10). RESPUESTA INMUNE E INFLAMATORIA EN EL ENVEJECIMIENTO. SEGG. <https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento>
- [6] Areces - López A.. Efectos biológicos y relevancia clínica de la inmunosenescencia. 16 de Abril 2020 ; 59 (277): e740. http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/740
- [7] High K. P. (1999). Micronutrient supplementation and immune function in the elderly. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 28(4), 717-722. <https://doi.org/10.1086/515208>
- [8] Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69 Suppl 1, S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- [9] Reis, A. S. L. D. S., Furtado, G. E., Menuchi, M. R. T. P., & Borges, G. F. (2024). The Impact of Exercise on Interleukin-6 to Counteract Immunosenescence: Methodological Quality and Overview of Systematic Reviews. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 12(10), 954. <https://doi.org/10.3390/healthcare12100954>
- [10] Xu, M., Pirtskhalava, T., Farr, J. N., Weigand, B. M., Palmer, A. K., Weivoda, M. M., Inman, C. L., Ogrodnik, M. B., Hachfeld, C.

M., Fraser, D. G., Onken, J. L., Johnson, K. O., Verzosa, G. C., Langhi, L. G. P., Weigl, M., Giorgadze, N., LeBrasseur, N. K., Miller, J. D., Jurk, D., Singh, R. J., ... Kirkland, J. L. (2018). Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nature medicine*, 24(8), 1246–1256. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9>

Lucía Romera Osuna estudiante del Grado Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide.

Avances y Desafíos en el Desarrollo de Vacunas Contra el Cáncer: Una Perspectiva Inmunoterapéutica

Rubén Cerda Santana, Noelia Colomer Galán, Soledad Ruiz Martínez de Castro

Resumen—En este artículo se busca abordar los avances en el desarrollo de vacunas contra el cáncer, destacando el papel de la inmunoterapia. Se describen diferentes vacunas terapéuticas, incluyendo tecnologías basadas en antígenos tumorales, células dendríticas y vacunas in situ. Asimismo, se analizan los desafíos actuales, como la especificidad y la inmunosupresión, y se presentan perspectivas futuras con el fin de mejorar su eficacia.

Palabras Claves— Cáncer, Vacunas terapéuticas, Antígenos tumorales, Inmunoterapia, Células dendríticas.



1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) define el cáncer como una enfermedad en la cual las células de nuestro cuerpo proliferan sin control y se diseminan a otras partes de nuestro cuerpo [1].

Hoy en día conocemos muchas de las características de esta enfermedad, incluyendo su origen y evolución. Ya en el siglo 20, el cáncer fue descrito como una enfermedad originada debido a la mutación de ciertos genes, especialmente aquellos que controlaban procesos como proliferación celular, supervivencia celular y respuestas al daño de ADN. Estas mutaciones provocan una regulación incorrecta del ciclo celular, permitiendo que la célula proliferara cuando no debería, generando estrés replicativo y un mayor daño en el ADN [2]. La mutación de estos genes deriva en la generación de células tumorales, las cuales son únicamente consideradas cáncer al adquirir la capacidad de propagarse a otras partes del cuerpo (metástasis).

Uno de los principales problemas de esta enfermedad se debe al hecho de que las células que la conforman son células de nuestro propio cuerpo, por lo que el sistema inmune es incapaz de detectarlas y actuar contra ellas (ya que generalmente no presentan antígenos en su superficie que difieran del resto de células normales). E incluso si el sistema inmune es capaz de detectarlas, las células tumorales son capaces de generar mecanismos de inhibición del sistema inmune mediante el proceso de inmunomodulación del cáncer. Este se trata de un proceso compuesto de tres fases: eliminación, equilibrio y escape. Durante la eliminación el sistema inmune detecta y trata de eliminar las células cancerígenas, pero si es incapaz de hacerlo se

entra en la etapa de equilibrio, en la cual el sistema inmune frena la proliferación de las células, pero es incapaz de eliminarlo por completo. Durante esta fase, debido a la inestabilidad genética de las células tumorales (que continúan dividiéndose) estas pueden llegar a mutar, tras lo que entran en la fase de escape al haber reducido su inmunogenicidad o haber generado mecanismos inmunosupresores [3].

La necesidad de una cura contra esta enfermedad es inminente, es conocimiento general que hoy en día el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En 2022, hubo 20 millones de casos nuevos y 9,7 millones de muertes por cáncer en el mundo y se estima que en 2040 habrá 29,9 millones casos y el número de muertes relacionadas con el cáncer aumentará a 15,3 millones [4]. A continuación, indagaremos un poco sobre las diferentes vacunas diseñadas para esta enfermedad y observaremos cuales han sido los principales focos de su investigación a través de los años.

1.2. Tipos de vacunas contra el cáncer: Vacunas preventivas y terapéuticas

De manera clásica, debido a la dificultad de la determinación de dianas para la activación del sistema inmune contra el cáncer, la ruta de desarrollo de vacunas seguía un objetivo simple: no se buscaba el tratamiento del cáncer, sino su prevención. Debido a que varios virus e infecciones son capaces de causar tumores, la vacunación contra estos patógenos permitiría la reducción del riesgo de desarrollar cáncer. Algunos de los virus investigados han sido el papiloma humano (VPH) el cual podría causar cáncer de cuello uterino y cáncer de cabeza y cuello, o el virus de la hepatitis B (VHB) que puede provocar cáncer de hígado [5].

La vacuna contra el VHB fue una de las primeras vacunas preventivas contra el cáncer desarrolladas, la cual se desarrolló en los años 80s. Desde entonces, estudios en la Taiwán (lugar del primer programa universal de vacuna contra el HBV) se ha demostrado que la prevalencia de VHB se ha reducido a una décima de la prevalencia original, habiéndose observado también una reducción en carcinoma hepatocelular en niños de 6-14 en los grupos de sujetos vacunados, inmunidad de la cual se tienen pruebas que se mantiene durante la adultez también [6]. En el caso del VPH, una vacuna de subunidad de proteína ha sido excedido las predicciones, produciendo una protección de larga duración contra infecciones persistentes y enfermedades premalignas causadas por este virus [7].

Sin embargo, recientemente la mayoría de los avances en la ciencia sobre vacunas contra el cáncer se centran en vacunas terapéuticas. Este tipo de vacunas se basan en la administración de antígenos tumorales combinados con adyuvantes que activan las células dendríticas (o la administración de células dendríticas en sí). Su objetivo es la estimulación del sistema inmune para permitir que el propio cuerpo limite el crecimiento del tumor, haga que revierta y erradique cualquier tipo de célula tumoral residual [8].

Dentro de las vacunas terapéuticas, Sipuleucel-T (Provenge) debe ser mencionada, ya que ha sido la primera vacuna contra el cáncer terapéutica aprobada por la FDA en 2010. La cual, permite el tratamiento del cáncer de próstata usando antígenos (específicos de las células tumorales) introducidos como proteínas o codificados por vectores genéticos en células T citotóxicas y ayudantes, las cuales son capaces de llegar al sitio del tumor y matar las células cancerígenas que expresan estos antígenos [9].

2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer se tratan de uno de los estudios más innovadores dentro del campo de la inmunoterapia oncológica. Actualmente su mejora está avanzando a grandes pasos, por lo que aquí describiremos cuales son los mecanismos de acción que buscan.

2.1. Presentación de antígenos tumorales

Para inducir una respuesta inmune, el primer paso es que las células presentadoras de antígenos (APC) capturen antígenos específicos de las células tumorales.

Estos antígenos se caracterizan por ser únicos (o estar presentes a unos elevados niveles anormales) en las células cancerosas; estos se pueden tratar de proteínas sobreexpresadas por las células tumorales o proteínas mutadas (neoantígenos).

Es en este paso fundamentalmente, en donde las vacunas terapéuticas intervienen, generando una respuesta inmune introduciendo antígenos tumorales específicos en el cuerpo [17].

En este caso, los antígenos pueden ser proteínas o fragmentos de proteínas derivados de las células tumorales del propio paciente (como en las vacunas personalizadas) o antígenos comunes a ciertos tipos de cáncer; estos antígenos son capturados por las células presentadoras de antígenos y posteriormente procesados para fragmentarlos en péptidos [18] [19].

Tras ello, los antígenos son presentados en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), de clase I y II; esto da lugar al complejo MHC-antígeno, que será transportado hasta la superficie de las células dendríticas para ser presentados al exterior.

Uno de los aspectos fundamentales de las vacunas terapéuticas contra el cáncer es el uso de adyuvantes, que se tratan de sustancias que se añaden para mejorar la respuesta inmunitaria.

Entre algunos de los procesos que ayudan se encuentra la estimulación de las células dendríticas y otras APC, promoviendo su maduración para que presenten los antígenos a las células T de manera más eficiente, además de aumentar la producción de citoquinas, lo que refuerza la activación de las células T [17].

Entre los adyuvantes utilizados se encuentran:

- GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) ayuda a atraer y activar las células dendríticas en el lugar de la vacuna.
- Ligandos de receptores Toll (TLR) activan receptores específicos en las células dendríticas, promoviendo su activación y migración a los nódulos linfáticos [19].

Una vez llegados a este punto, la respuesta inmune desencadenada es similar a la “natural”, en donde, las células dendríticas viajan a los nódulos linfáticos en donde interactúan con los linfocitos T: citotóxicos (CD8 +) (reconocen las células tumorales y las destruyen) y cooperadores (CD4 +) (amplifican la respuesta inmune) [18] [19].

2.2. Activación de células T citotóxicas

La activación de las células T citotóxicas comienza con la unión de los complejos MHC-I que portan los péptidos tumorales (en la superficie de APC) a los llamados receptores de células T (TCR), que se encuentran en la superficie de los Linfocitos T citotóxicos; esta unión, si el antígeno es reconocido como extraño o en este caso, asociado a un tumor, activará a las células CD8+ [19] [20].

Por otro lado, las células dendríticas maduras también

expresan las llamadas moléculas coestimuladoras, como CD80 y CD86, que igualmente se presentan en la superficie de la membrana y que suponen una segunda señal de activación de los linfocitos T citotóxicos.

Las moléculas coestimuladoras son reconocidas por las células CD8+ por medio del receptor CD28.

Esta “segunda señal” asegura que los linfocitos T CD8+ no solo se activen, sino que proliferen; esta proliferación se denomina expansión clonal, donde una célula T activada se multiplica con el fin de atacar el tumor específico [20].

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer pueden inducir que las células dendríticas expresen niveles elevados de estas moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86, mejorando la interacción entre las células dendríticas y las células T, lo que resulta en una activación más eficiente de las células T citotóxicas.

Con último paso de este proceso de defensa inmune se encuentra el ataque a las células tumorales, en donde las células CD8+ activadas abandonan los nódulos linfáticos y migran hacia el sitio del tumor. Al llegar al tumor, las células CD8+ reconocen las células cancerosas que expresan el mismo antígeno presentado previamente por APC, se unen a estas y liberan sustancias tóxicas entre ellas: perforinas y granzimas.

Cabe destacar, que no todos los linfocitos se encargarán de eliminar las células tumorales directamente, sino que algunos se convierten en células B de memoria, siendo esta otra principal cualidad de las vacunas terapéuticas. Estas células permanecerán en el cuerpo por largos periodos proporcionando una respuesta más rápida y efectiva en el caso de que el tumor vuelva a aparecer.

2.3. Activación de las células T cooperadoras (CD4+)

Las células dendríticas también presentan complejos MHC-antígeno (MHC clase II) destinados a ser reconocidos por los linfocitos T cooperadores.

Los linfocitos T cooperadores, aunque no se encargan directamente de eliminar a las células tumorales, siguen realizando un papel fundamental como es el coordinar y amplificar la respuesta inmune.

Entre sus implicaciones se encuentra la liberación de citoquinas (como interleucina-2 (IL-2)) que actúan como un factor de crecimiento para las células T CD8+, acelerando su expansión. También intervienen en la activación de macrófagos y otras APCs mediante la liberación de interferón gamma (IFN- γ).

Por último, se tiene que hablar sobre el papel de las células CD4+ en la modulación de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, como PD-1 y CTLA-4 (receptores

en la superficie de las células T).

Los puntos de control inmunitarios son mecanismos reguladores naturales del sistema inmunológico que actúan como frenos para evitar que las células T ataquen en exceso, lo que podría dañar los tejidos sanos del cuerpo, sin embargo, el problema surge cuando los tumores explotan estos mecanismos para protegerse y evitar que el sistema inmune los ataque eficazmente.

Ante estos problemas, las vacunas también pueden incluir componentes para superar las barreras que el tumor impone en cuanto a esto, como por ejemplo utilizando inhibidores de puntos de control inmunitario, como anti-PD-1 o anti-CTLA-4 que se podrían combinar con las vacunas para contrarrestar los mecanismos de inhibición que los tumores utilizan para apagar las respuestas de las células T [18] [19].

3. VACUNAS PROMETEDORAS

3.1. Vacunas basadas en antígenos tumorales

Las vacunas basadas en antígenos tumorales han proporcionado una nueva técnica innovadora para reconocer y eliminar células tumorales. La presente tecnología permite la estimulación del sistema inmunitario identificando antígenos específicos que aparecen en células cancerígenas, para ello, se distinguen dos tipos de vacunas: las vacunas personalizadas, sintetizadas a raíz de las propias células malignas del paciente y las vacunas de antígenos sintéticos o recombinantes.

Las células tumorales expresan mutaciones somáticas que dan lugar a proteínas modificadas que no están presentes en tejidos sanos y, por tanto, pueden ser reconocidas como neoantígenos por el complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC I). En la fase preclínica se ha justificado con éxito que el reconocimiento de neopéptidos cancerígenos por el sistema inmunitario es un acontecimiento relevante en la inmunoterapia oncológica. De modo que la administración de vacunas para presentar antígenos de interés es un factor efectivo en terapias antitumorales. Asimismo, durante la progresión del tumor surgen diferentes mutaciones que darán lugar a numerosas proteínas mutantes distintas que pueden actuar como neoantígenos. Gracias al desarrollo de las tecnologías en áreas como la genómica, bioinformática y la inmunoterapia, es posible predecir los antígenos para utilizarlo en el diseño de las vacunas.

Según el estudio de Chen K et al. (2021) utilizaron vesículas de membrana externa procedentes de bacterias con el objetivo de diseñar vectores que estimulan fuertemente el sistema inmunitario y demostraron que los ratones inmunizados presentaron en pequeña escala metástasis. Tras una segunda exposición tumoral, el 37,5% de los

ratones previamente vacunados mostraron una completa resistencia al cáncer, lo que determinó que las vacunas basadas en antígenos tumorales activan la memoria inmunitaria.

3.2. Vacunas de células dendríticas

Las vacunas de células dendríticas son una técnica a la vanguardia de la inmunoterapia que se benefician del papel esencial que presentan estas células en la inmunidad innata y en la adaptativa. Al reconocer a agentes patógenos y señales de alerta para llevar a cabo la respuesta antiinflamatoria y, además, actúa como célula presentadora de antígenos, gracias a los complejos de histocompatibilidad de clase I y de clase II para los linfocitos T CD8+ y T CD4+, respectivamente, y los dirige hacia el tejido afectado por la participación de citoquinas y quimioquinas. Por ende, la finalidad de las células dendríticas es intensificar la respuesta del sistema inmunitario.

Se ha estudiado que las células dendríticas se pueden utilizar para favorecer las respuestas anticancerígenas endógenas que permiten la eliminación eficaz del tumor [14]. Los iniciales ensayos clínicos realizados con células dendríticas sintetizadas ex vivo que presentaban antígenos tumorales determinaron la posibilidad de activar la respuesta inmunitaria. No obstante, los estudios en este campo deben optimizarse.

En la síntesis de la vacuna, las células dendríticas deberán presentar los antígenos tumorales de interés que producirán la respuesta del sistema inmunitario [15]. Asimismo, se ha demostrado que los efectos secundarios procedentes de la administración de la vacunación con células dendríticas son leves con una baja toxicidad.

Se ha analizado la combinación de células dendríticas con la quimioterapia. A priori pueden parecer técnicas antitumorales antagonistas, sin embargo, estudios han demostrado que la administración de ciclofosfamida (compuesto quimioterapéutico) previamente a la terapia con células dendríticas aumenta la vida en ratones con melanoma, mesotelioma y carcinoma de colon. Se debe a que la quimioterapia presenta un efecto inmunológico que da lugar a una mayor permeabilidad de las células cancerígenas a los factores citolíticos procedente de las células T citotóxicas [15].

La radioterapia afecta negativamente a los linfocitos T, ya que son sensibles a la radiación ionizante de esta técnica. No obstante, determinados estudios han confirmado que el sistema inmunitario interviene en los efectos terapéuticos de la radiación, sobre todo los linfocitos T CD8+ y la regulación positiva del MHC de clase I. Dado que, tras una estimulación del mismo, la dosis de radiación para el control del tumor disminuye.

3.3. Vacunas in situ

Una de las limitaciones más frecuentes en los tratamientos antitumorales son los efectos secundarios que afectan a la autoinmunidad. Sin embargo, existen terapias que evitan este fenómeno como son las vacunas in situ.

Las vacunas in situ son una rama de las técnicas de inmunoterapia recientes que se basan en el hecho de ser administradas directamente en el sitio del tumor. Para ello, inyectamos sobre el tumor del paciente un inmunostimulante que generará la reversión de la inmunosupresión local y sintetiza una elevada concentración de linfocitos T, que llegarán al torrente sanguíneo y podrán hacer frente a las células metastásicas [16].

El presente tipo de vacuna cuenta con numerosas ventajas, cabe destacar la respuesta inmune local efectiva, un efecto sistémico positivo, facilidad de uso, rapidez en la administración, seguridad, bajo coste y la posibilidad de combinarlas con otros tratamientos de inmunoterapia, entre ellos la quimioterapia, radioterapia y cirugía. Todas estas cualidades apoyan las emergentes expectativas de uso clínico.

4. DESAFÍOS Y FUTUROS AVANCES

La vacuna del cáncer ideal debe tener varias características, entre las que se encuentran: poca toxicidad, especificidad contra las células cancerígenas y la inducción de una memoria del sistema inmune persistente. Debiendo también superar los casos de heterogeneidad del tumor y pudiendo revertir (o actuar) en el microambiente tumoral inmunosupresor [10]. Sin embargo, la mayoría de las vacunas desarrolladas contra el cáncer no llegan a la fase clínica, debido a la gran cantidad de desafíos que deben superar.

4.1. Limitaciones de las vacunas contra el cáncer

Entre los numerosos desafíos que una vacuna contra el cáncer debe superar se incluyen el hecho de deber tener como diana un solo antígeno (el cual debe ser específico para las células cancerígenas), una inmunogenicidad débil (ya que son incapaces de estimular el sistema inmune), efectos secundarios por actividad off target, y la represión del sistema inmune por el tumor. Además, cabe destacar que la carga de la enfermedad sobre el cuerpo y la inmunosupresión provocada por algunos tratamientos agresivos también pueden resultar en una reducción de la eficacia de la vacuna [11].

Debido a esto, estrategias de terapias conjuntas están siendo investigadas ya que podrían ser capaces de reducir la supresión del sistema inmune en el microambiente tumoral y mejorar la eficacia de las vacunas al estimular o

regular el sistema inmune, aunque primero se debe avanzar en la investigación de este fenómeno para su mejor comprensión. El cual, junto con la predicción de qué neoantígenos son capaces de provocar una respuesta antitumoral en el organismo, son los principales cuellos de botella de estas inmunoterapias [10].

4.2 Áreas de investigación actuales

De entre los avances futuros respecto a las vacunas contra el cáncer que actualmente se encuentran en investigación, se destaca la mejora del sistema de administración gracias al desarrollo de nanotecnología que permita el control de la ruta de administración, la distribución de la vacuna in vivo y su tasa de liberación. El uso de nanomotores capaces de movilidad autónoma podría ayudar a superar las distintas barreras biológicas que impiden en algunos casos la distribución de fármacos [12].

También es de esperar que el desarrollo de algoritmos de predicción y avances en el campo de la bioinformática permitan la identificación y predicción de neoantígenos con inmunogenicidad óptima. Esto podría permitir la secuenciación de los tumores de pacientes para identificar las mutaciones que posiblemente den lugar a neoantígenos y el uso de métodos de simulación para crear péptidos virtuales que permitan descubrir e investigar la función de estos neoantígenos [13].

Y finalmente, como se ha mencionado anteriormente, se está estudiando el uso de terapias combinadas para lograr superar los problemas de heterogeneidad de los tumores y revertir el microambiente tumoral inmunosupresor. En los últimos años, inmunoterapias basadas en células T, como CAR-T, TCR-t y TIL (linfocitos capaces de infiltrarse en tumores) han logrado progresar en el tratamiento de tumores sólidos. Por lo que se estudia la posibilidad de su combinación con vacunas terapéuticas contra el cáncer para una mayor efectividad durante el tratamiento.

5. CONCLUSIONES

A modo de síntesis, la investigación dedicada al desarrollo de vacunas contra el cáncer ha demostrado un aumento significativo en la inmunoterapia, ya que permiten estimular la respuesta inmunológica del individuo contra las células cancerígenas. El curso que sigue la activación del sistema inmunológico comienza con la exposición de los antígenos en los complejos de histocompatibilidad de las células presentadoras de antígenos, dando lugar a la activación de los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+. Los linfocitos T activados liberan citoquinas que impulsan la proliferación de células del sistema inmunitario, potenciando su acción. Cabe destacar que el mecanismo de ac-

ción de determinadas vacunas anticancerígenas se basan en evitar la supresión del sistema inmunitario, labor normalmente ejercida por el propio tumor para escapar de la supresión realizada por el sistema inmunitario, como anti-PD-1 o anti-CTLA-4. Tras el presente proceso, se generarán células B de memoria que proporcionarán una respuesta a largo plazo contra posibles tumores.

Actualmente, las vacunas anti-cancerígenas más prometedoras son las basadas en antígenos tumorales, las de células dendríticas y las vacunas in situ, que cada tipo presenta características innovadoras para hacer frente a la enfermedad. En primer lugar, las vacunas basadas en antígenos tumorales podemos diferenciar entre las personalizadas y las de antígenos sintéticos. Ambas se enfocan en reconocer antígenos cancerígenos y eliminar aquellas células que los presentan a través del desarrollo de una respuesta inmune contra las mismas y la memoria a largo plazo. Por otro lado, las vacunas basadas en células dendríticas utilizan su papel clave para la activación de linfocitos T para desencadenar la respuesta inmunitaria específica contra el tumor. Por último, las vacunas in situ consisten en administrarlas en la zona donde se ubica el tumor, con el objetivo de estimular una respuesta inmunitaria local.

No obstante, a pesar del brillante futuro que presentan las vacunas contra el cáncer, existen ciertas barreras que reducen su eficacia. Entre ellas se encuentran la necesidad de una alta especificidad contra las células tumorales, la menor inmunogenicidad, los efectos adversos y la inmunosupresión por parte del tumor. A día de hoy, se está investigando para superar las presentes limitaciones y encontrar estrategias de terapia combinadas óptimas.

En un futuro no lejano, se piensa que el avance de la nanotecnología mejore la administración y, por tanto, la distribución de las vacunas en el organismo. Cabe señalar que el perfeccionamiento de la bioinformática implica la mejora en la identificación de antígenos específicos de las células tumorales del paciente, dando lugar a generar vacunas personalizadas. Finalmente, la combinación de vacunas con otras terapias como CAR-T o TIL, se convertirán en un gran paso para erradicar el determinado tumor que presente el paciente.

REFERENCIAS

- [1] National Cancer Institute. What is cancer? Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- [2] J. Lipsick, "A History of Cancer Research: Tumor Suppressor Genes," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 12, no. 2, p. a035907, 2020. Available: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035907>.
- [3] R. Rondón, N. Mogollón, R. Bonfante-Cabarcas, and M. Pérez-

- Aguilar, "Antígenos parasitarios de O-glicosilación incompleta: Un enfoque inmunoterapéutico contra el cáncer," *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 19-Jul-2014. Available: <https://doi.org/10.13140/2.1.3294.2728>.
- [4] National Cancer Institute. Cancer Statistics. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
- [5] Cancer Research Institute. Vacunas contra el cáncer: Preventivas, Terapéuticas, Personalizadas. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/cancer-vaccines>
- [6] M. H. Chang, "Hepatitis B virus and cancer prevention," *Recent Results in Cancer Research*, vol. 188, pp. 75–84, 2011. Available: https://doi.org/10.1007/978-3-642-10858-7_6.
- [7] J. T. Schiller *et al.*, "Cancer vaccines," *Cancer Cell*, vol. 40, no. 6, pp. 559–564, 2022. Available: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.015>.
- [8] M. Saxena, S. H. van der Burg, C. J. M. Melief, and N. Bhardwaj, "Therapeutic cancer vaccines," *Nature Reviews Cancer*, vol. 21, no. 6, pp. 360–378, 2021. Available: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>.
- [9] I. Rastogi, A. Muralidhar, and D. G. McNeel, "Vaccines as treatments for prostate cancer," *Nature Reviews Urology*, vol. 20, no. 9, pp. 544–559, 2023. Available: <https://doi.org/10.1038/s41585-023-00739-w>.
- [10] N. Liu, X. Xiao, Z. Zhang, C. Mao, M. Wan, and J. Shen, "Advances in cancer vaccine research," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 9, no. 11, pp. 5999–6023, 2023. Available: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c01154>.
- [11] H. Donninger, C. Li, J. W. Eaton, and K. Yaddanapudi, "Cancer vaccines: Promising therapeutics or an unattainable dream," *Vaccines*, vol. 9, no. 6, p. 668, 2021. Available: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060668>.
- [12] H. Chen, T. Shi, Y. Wang, Z. Liu, F. Liu, H. Zhang, X. Wang, Z. Miao, B. Liu, M. Wan, C. Mao, and J. Wei, "Deep penetration of nanolevel drugs and micrometer-level T cells promoted by nanomotors for cancer immunochemotherapy," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 143, no. 31, pp. 12025–12037, 2021. Available: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03071>.
- [13] F. Lang, B. Schrörs, M. Löwer, Ö. Türeci, and U. Sahin, "Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 21, no. 4, pp. 261–282, 2022. Available: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00387-y>.
- [14] Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*. 2017 Jan;27(1):74-95. doi: 10.1038/cr.2016.157. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28025976; PMCID: PMC5223236.
- [15] Nava S, Lisini D, Frigerio S, Bersano A. Dendritic Cells and Cancer Immunotherapy: The Adjuvant Effect. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 15;22(22):12339. doi: 10.3390/ijms222212339. PMID: 34830221; PMCID: PMC8620771.
- [16] Mao C, Gorbet MJ, Singh A, Ranjan A, Fiering S. In situ vaccination with nanoparticles for cancer immunotherapy: understanding the immunology. *Int J Hyperthermia*. 2020 Dec;37(3):4-17. doi: 10.1080/02656736.2020.1810333. PMID: 33455477; PMCID: PMC8189648.
- [17] Shahnazari M, Samadi P, Pourjafar M, Jalali A. Therapeutic vaccines for colorectal cancer: The progress and future prospect. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106944. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106944. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33182032.
- [18] Drew L. How does a cancer vaccine work? *Nature*. 2024 Mar;627(8005):S34-S35. doi: 10.1038/d41586-024-00841-y. PMID: 38538946.
- [19] Hu X, Zhou W, Pi R, Zhao X, Wang W. Genetically modified cancer vaccines: Current status and future prospects. *Med Res Rev*. 2022 Jul;42(4):1492-1517. doi: 10.1002/med.21882. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235212.
- [20] Giudice GC, Sonpavde GP. Vaccine approaches to treat urothelial cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2379086. doi: 10.1080/21645515.2024.2379086. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39043175; PMCID: PMC11268260.



Rubén Cerdá Santana. Estudiante del Grado de Biología de la Universidad Pablo de Olavide.



Noelia Colomer Galán. Estudiante del Grado de Biología de la Universidad Pablo de Olavide.



Soledad Ruiz Martínez de Castro. Estudiante del Grado de Biología de la Universidad Pablo de Olavide.

The future of global youth physical fitness surveillance: Report of the expert panel at the *ISBNPA 2026 Satellite Meeting: Challenges and opportunities in the promotion of an active life in childhood and adolescence* (Part 1)

Jara Díaz Jiménez, on behalf of the Organising Committee

Physical fitness surveillance in childhood and adolescence serves as a key tool for understanding health, equity and the genuine opportunities young people have to lead an active life. Drawing on the expert panel held at the *ISBNPA 2026 Satellite Meeting: Challenges and Opportunities in the Promotion of an Active Life in Childhood and Adolescence* (Part 1), which focused on the future of this surveillance worldwide, this report summarises its main challenges: harmonising tests, connecting data with public policy, ethically protecting children's information, incorporating contexts such as climate change, and institutionalising sustainable systems. The central idea is clear: measuring physical fitness should not be used to label children, but to improve environments, guide decisions and expand health opportunities from the earliest stages of life.

Keywords— Child population, Monitoring, Physical activity, Physical fitness, Puberty

1. INTRODUCTION

The session formed part of the *ISBNPA Satellite Meeting: Challenges and Opportunities in the Promotion of an Active Life in Childhood and Adolescence*. This international scientific meeting was devoted to analysing current challenges and opportunities in the promotion of active and healthy lifestyles from the earliest stages of life. In this context, the panel brought together international specialists working in the fields of physical activity, physical fitness, movement behaviours, and child and adolescent health. The speakers were:

- Prof. Grant Tomkinson — University of Adelaide, Australia.
- Dr Shawnda Morrison — University of Ljubljana, Slovenia.
- Dr Justin J. Lang — Public Health Agency of Canada.
- Dr Cristina Cadenas-Sánchez — University of Granada, Spain.

The Chairs were:

- Dr Javier Brazo-Sayavera — Pablo de Olavide University, Spain.
- Dr Alberto Grao-Cruces — University of Cadiz, Spain.

Promoting an active life in childhood and adolescence is often associated with sport, play or physical education. However, the session analysed here proposed a broader idea: improving young people's health requires more than simply recommending that they move more; it also requires rigorous and contin-

uous knowledge of how their physical fitness evolves.

Physical fitness includes components such as cardiorespiratory fitness, muscular strength, body composition, speed and agility. These indicators are not merely performance outcomes. They act as early signals of health, inequality and opportunity because they reflect the interaction between biology, habits, school, the family environment, neighbourhood conditions and available resources.

For this reason, youth physical fitness surveillance may become a public health infrastructure as relevant as other population monitoring systems. The aim is not to test children and adolescents in order to classify them, but to interpret which conditions facilitate or hinder their ability to grow up healthy, autonomous and genuinely able to participate in an active life.

2. FROM MEASURING PERFORMANCE TO UNDERSTANDING HEALTH

Prof. Grant Tomkinson framed the debate within a historical evolution. Physical fitness testing originally emerged largely in connection with military preparedness and performance, but over time it shifted towards a health-oriented approach. The aim is no longer to reward those who run faster or jump farther, but to understand what those results reveal about future trajectories of wellbeing and risk.

Cardiorespiratory fitness and muscular strength were highlighted as especially important indicators. Unlike some behavioural questionnaires, physical fitness integrates the cumulative effects of movement, growth, social context, the school environment and physiological status. It can therefore provide a stable and useful signal for anticipating intervention needs before

diseases appear in adulthood.

This approach changes the meaning of measurement: it is not isolated bodies that are being assessed, but opportunities for development. A low level of physical fitness may reflect limited access to green spaces, traffic safety concerns, economic inequality, insufficient time for physical education or a lack of community programmes. The data should therefore be read as an entry point for collective action.

Surveillance also makes it possible to observe trends. A single measurement describes a situation; an ongoing system shows whether the physical health of a population is improving, stagnating or worsening. This difference is essential for moving from individual diagnosis to the planning of educational, health and urban policies.

3. THE CHALLENGE: MOVING FROM ISOLATED DATA TO SYSTEMS

One of the panel's points of consensus was that the main problem is not a total absence of data, but their fragmentation. Studies, surveys and school-based measurements exist, but they often use different protocols, non-comparable equations and databases that do not communicate with one another. The result is a fragmented picture that is difficult to interpret at the global level.

Dr Justin Lang stressed that public health surveillance should be understood as a complete cycle: collecting, analysing and interpreting data; making decisions; implementing programmes; and evaluating their impact. If data do not change policies or generate action, surveillance is reduced to an archive or an academic publication.

International harmonisation therefore emerges as a priority. Common tests, shared metrics and feasible batteries would allow countries to be compared, trends to be detected and lessons to be learned from different experiences. The 20 m shuttle run test illustrates the problem well: although it is used in many places, differences in administration, scoring or VO2max estimation may limit comparability.

Nevertheless, the speakers emphasised that harmonisation does not mean imposing a single model. An international battery must be valid, simple and applicable in schools or countries with fewer resources. The best test is not necessarily the most sophisticated one, but the one that can be sustained over time, accompanied by professional training and used to produce interpretable information.

4. SCHOOLS, FEEDBACK AND CONTEXT

Dr Shawnda Morrison presented Slovenia as an example of sustained surveillance. Systems such as SLOfit show that schools can provide an ideal platform for assessing large populations, providing feedback to families and teachers, and detecting long-term changes. The Slovenian experience demonstrates that measurement gains value when it is maintained over time and integrated into educational structures.

This return of results is a key element. If data only flow towards researchers or administrations, children and schools may feel that they provide information without receiving anything in return. By contrast, when the system offers understandable guidance, cautious comparisons and useful recommendations,

surveillance becomes an educational and preventive tool.

Dr Morrison's contribution also introduced an emerging challenge: climate change. Heat, humidity, air quality, fires, floods and the loss of safe spaces can alter children's physical activity and also their performance in tests. Measuring outdoors or indoors, in different seasons or under extreme environmental conditions, does not produce equivalent information.

For this reason, future surveillance will need to interpret results alongside the environmental context. A decline in performance does not always reflect lower motivation or poorer physical fitness; it may express climatic, urban or social barriers that limit real opportunities for movement. Incorporating these variables will help design fairer responses.

5. EQUITY, ETHICS AND TECHNOLOGY

The round table emphasised that global surveillance will not be truly global if it is based solely on data from high-income countries. Dr Cristina Cadenas-Sánchez highlighted the need to include under-represented regions, early childhood and groups with fewer opportunities for physical activity. Equity must be embedded in the design of the system, rather than appended as an afterthought.

Ethical risks were also discussed. Collecting data from children and adolescents requires addressing data ownership, who benefits from it and what return participants receive. Surveillance should not produce labels, simplistic rankings or the stigmatisation of pupils or schools; it should help identify needs and distribute resources more effectively.

Technology can expand possibilities through wearable devices, artificial intelligence, digital platforms and international repositories. However, the speakers agreed that technology is useful only when governance, data protection and a clear public purpose are in place. More data do not automatically lead to better decisions.

In this sense, the most important principle is that surveillance should be ethical by design. Before collecting any measure, it is necessary to justify what it is for, how it will be protected, who will be able to use it and what specific benefit children, their families, schools or the community will receive.

6. WHAT IS STILL MISSING

Dr Cadenas-Sánchez organised the closing discussion around several remaining gaps. The first is the need for longitudinal studies that show how physical fitness changes from early ages and how it is related to cardiovascular health, adiposity, sleep, diet, emotional wellbeing and academic performance. Early childhood remains an under-represented life stage, despite the fact that fundamental habits and capacities are built during those years.

Another gap is sustainability. Many projects depend on temporary funding and specific teams; when the grant ends, surveillance disappears. What is needed are systems integrated into education and health, with political support, stable funding, institutional responsibility and secure repositories that make it possible to learn from data over the long term.

Dr Cadenas-Sánchez added a particularly important reflection on the difficulty of translating evidence into political decisions. She noted that chronic diseases often command less polit-

ical attention because the “tsunami” of problems appears in the long term, beyond four-year electoral cycles. This time lag makes it difficult to invest consistently in prevention during childhood and adolescence, even though it is precisely at these stages that physical fitness surveillance can anticipate risks, justify early action and reduce long-term health-care costs.

Knowledge translation also needs to be strengthened. Information on physical fitness should help determine where to invest, which groups to prioritise, which school programmes work and what environmental changes are needed. To achieve this, researchers, teachers, families, health professionals and policymakers must share language, objectives and responsibilities.

7. IMPLICATIONS FOR PRACTICE

Overall, physical fitness surveillance can function as a bridge between education, public health and the community. Its potential lies not only in describing the physical status of young people, but also in shedding light on the conditions that facilitate or hinder an active childhood.

For research, the challenge is to produce evidence that is comparable and, at the same time, useful in real-world contexts. This requires simple protocols, longitudinal studies, analyses of inequalities and mechanisms to ensure that results reach those who can act. The science of measurement must be connected to the science of implementation.

For public administrations, surveillance can support more precise decision-making. If certain groups show lower levels of strength, endurance or motor competence, the response should not be to blame children, but to review timetables, spaces, active transport, access to facilities, teacher training and programmes for promoting physical activity.

For schools, the main message is that assessing physical fitness should not become an isolated test or a tool for comparing students. It can be an opportunity to teach health, follow personal progress, detect needs and guide more inclusive activities. Information must be communicated clearly and accompanied by realistic proposals for improvement.

Public communication should also avoid alarmist or stigmatising messages. Presenting results as an invitation to improve environments can increase the social acceptance of surveillance. Instead of asking only whether a child is sufficiently active, the system should ask whether the child’s school, neighbourhood and family have safe, accessible and attractive conditions that make such activity possible.

Finally, the article invites readers to understand physical fitness as a shared responsibility. Improvement does not depend solely on the individual will of each child or adolescent, but on active school schedules, usable playgrounds, walkable cities, supported families and policies that protect play, sport, and active travel.

This perspective is especially important in the early stages of life, when a positive experience of movement can influence confidence, motor competence and future adherence to active lifestyles. In this sense, surveillance also means taking care of how information is communicated and used.

8. CONCLUSIONS

The expert panel showed that physical fitness surveillance in the early stages of life should not be understood as a competition or as a simple battery of tests. Its value lies in turning information into actions that improve school environments, community programmes, health policies, urban design and opportunities for active living.

The future lies in measuring better, not simply measuring more: comparable protocols, local adaptation, ethics by design, the inclusion of invisible populations and a real connection with public decisions. Monitoring the physical fitness of children and adolescents ultimately means observing the conditions in which they grow up and acting so that they can live healthier, more active and more equitable lives.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author thanks the panellists for their presentations, as well as the panellists and attendees for their contributions during the discussion period, which was led by the Chairs of the Organising Committee, to whom she extends her gratitude. Special thanks are also due to the REIAS Network (Active Healthy Kids Spain), the Pablo de Olavide University, the University of Cadiz, and the Jerez City Council for their collaboration.



Figure 1. Photograph of the panellists and Chairs of the Organising Committee.

Jara Díaz Jiménez is the author of this dissemination report, prepared on behalf of the Organising Committee of the *ISBNPA 2026 Satellite Meeting: Challenges and Opportunities in the Promotion of an Active Life in Childhood and Adolescence* (Part 1), based on the materials from the satellite session on promoting an active life in childhood and adolescence. Link: [official event website](https://www.reias-network.org/).

Cuando los fármacos cotidianos sabotean la inmunoterapia: el impacto del microbioma en la eficacia y toxicidad de los tratamientos oncológicos

Claudia Tinajero Campos

Resumen— La eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario, un pilar de la inmunoterapia oncológica moderna, depende en gran medida de la composición y funcionalidad del microbioma intestinal. Cada vez más evidencia demuestra que fármacos de uso cotidiano como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, corticosteroides, opioides y otros, pueden alterar profundamente el ecosistema microbiano y comprometer la respuesta inmunitaria antitumoral. Esta disbiosis reduce la eficacia terapéutica, incrementa el riesgo de eventos adversos inmunorrelacionados y afecta a la supervivencia. Comprender estas interacciones representa un paso clave hacia una medicina más precisa, integrando el manejo farmacológico con estrategias dirigidas al microbioma.

Palabras Claves— Antibióticos, Comedicación, Disbiosis, Inmunoterapia, Microbioma.

1. INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha transformado el abordaje del cáncer, especialmente mediante los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), que reactivan la respuesta inmunitaria frente a células tumorales. Sin embargo, su éxito no depende únicamente del tumor o del sistema inmune: el microbioma intestinal se ha consolidado como un modulador crítico de la eficacia y toxicidad de estos tratamientos.

En la práctica clínica, los pacientes oncológicos reciben múltiples medicamentos concomitantes. Muchos de ellos, aunque no estén relacionados con la inmunoterapia, tienen un impacto profundo sobre la diversidad microbiana, pudiendo alterar la maduración de linfocitos, modificar la producción de metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y cambiar la permeabilidad intestinal. Estos efectos repercuten directamente en la respuesta al tratamiento. [1], [2], [3]. Además, en los últimos años se ha demostrado que el microbioma no solo modula la eficacia de los ICI, sino que puede explicar una parte sustancial de la variabilidad en la respuesta entre pacientes, actuando como un verdadero componente funcional del sistema inmune [4], [5]. La interacción entre microbioma, fármacos concomitantes e inmunidad ha adquirido tanta relevancia que hoy se considera uno de los pilares de la inmunoterapia moderna [6], [7].

2. EL MICROBIOMA Y SU PAPEL EN LA INMUNIDAD ANTITUMORAL

El microbioma intestinal es un regulador clave de la inmunidad antitumoral, modulando la activación, expansión y funcionalidad de las células T, esenciales para la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario. La literatura actual demuestra que la microbiota intestinal influye en la maduración de las células dendríticas,

la producción de citocinas, la estimulación de los linfocitos T CD8+ y la generación de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, todos ellos fundamentales para una respuesta inmunitaria eficaz. [1], [8].

Diversos estudios han identificado especies bacterianas como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium longum* y miembros de la familia *Ruminococcaceae*, asociadas con una mayor eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario, favoreciendo la infiltración tumoral de células T y mejorando la presentación antigénica. [1], [6], [7]. Por el contrario, la disbiosis intestinal, caracterizada por baja diversidad microbiana o predominio de géneros como *Blautia* o *Rothia*, se asocia con resistencia al tratamiento y menos supervivencia global. [1], [7].

La relación entre el microbioma y la inmunoterapia es bidireccional: una microbiota equilibrada potencia la respuesta antitumoral, mientras que la disbiosis inducida por antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, corticosteroides u otros fármacos puede comprometer vías inmunes críticas y reducir la eficacia del tratamiento. [1], [4], [7]. Por ello, el microbioma se reconoce actualmente como un componente esencial de la inmunidad antitumoral y un potencial biomarcador clínico de respuesta. [7], [9].

3. FÁRMACOS COTIDIANOS QUE ALTERAN EL MICROBIOMA

En un análisis multicéntrico pan-cáncer con más de 800 pacientes, se observó que el uso de medicamentos como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP)...

era frecuente en el periodo peri-inicio de la inmunoterapia, con un impacto negativo significativo sobre la supervivencia y eficacia clínica. [10]

3.1. Antibióticos

Los antibióticos son los fármacos con mayor impacto negativo demostrado. Su uso en las seis semanas previas o posteriores al inicio de ICI se asocia con la reducción de la supervivencia global, menor tasa de respuesta tumoral e incremento de la resistencia primaria a la inmunoterapia. [2]. Esto se debe a la pérdida de bacterias clave como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* o *Ruminococcaceae*, fundamentales para activar linfocitos CD8+, mejorar la presentación antigénica y modular la inflamación tumoral.

3.2. IBP y Corticosteroides

Los IBP, ampliamente prescritos, inducen disbiosis al alterar el pH gástrico, permitiendo el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas (*Streptococcus*, *Enterococcus*).

Este desequilibrio favorece la pérdida de especies claves para la activación inmune y altera vías metabólicas esenciales, como la producción de butirato y otros SCFAs, fundamentales para mantener la integridad de la mucosa intestinal y la activación de células T efectoras [5], [11]. Por su parte, los corticosteroides: suprimen la activación de los linfocitos T, reducen la señalización interferón-dependiente, se asocian con mayor incidencia de toxicidades inmunomediadas como colitis o neumonitis. La evidencia indica que su impacto es especialmente perjudicial cuando su administración tiene lugar justo antes o durante las primeras semanas de tratamiento, periodo crítico para el priming inmunitario inducido por los ICI [3], [12]. Cuando se combinan antibióticos con IBP, varios estudios muestran un efecto negativo aditivo, disminuyendo más todavía la eficacia de la inmunoterapia [3], [13], [14].

3.3. Otros fármacos

Opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y estatinas también influyen en la microbiota intestinal. Mientras que las estatinas podrían tener efectos beneficiosos sobre la inmunomodulación, los opioides suelen inducir disbiosis y mayor permeabilidad intestinal [3], [11].

4. EVIDENCIA CLÍNICA

Elkrief et al. [2] demostraron que el uso de antibióticos es un factor pronóstico independiente de menor supervivencia global en pacientes tratados con ICI.

Colard-Thomas et al. [3] observaron que la combinación de antibióticos e IBP reducen drásticamente la eficacia en melanoma, cáncer renal y cáncer pulmonar.

Meta-análisis recientes muestran que los IBP pueden disminuir la PFS hasta un 40% [5]. Este efecto es aún más pronunciado en tumores altamente dependientes de la inmunidad mediada por células T, como melanoma y cáncer renal, donde la disbiosis inducida reduce significativamente la infiltración tumoral de linfocitos CD8+ [6], [15], [16].

Además, la ventana temporal de exposición resulta crítica: antibióticos administrados dentro de las seis semanas antes o después del inicio de la inmunoterapia causan las mayores pérdidas de eficacia [3]. También se ha observado que la acumulación de múltiples fármacos disbióticos (antibióticos + IBP + corticosteroides) produce un impacto aditivo o incluso sinérgico, reduciendo de forma drástica la eficacia clínica de los ICI [3], [10].

La disbiosis inducida por comedicación también se ha relacionado con mayor riesgo de colitis, hepatitis y dermatitis inmunomediadas.

5. IMPLICACIÓN TERAPÉUTICA

Desde la farmacia clínica, evaluar la necesidad de comedicación es fundamental para no comprometer la respuesta inmunoterapéutica.

Se recomienda:

- Limitar antibióticos o IBP a situaciones imprescindibles.
- Ajustar dosis y duración para minimizar el impacto sobre el microbioma.
- Promover estrategias protectoras: probióticos, prebióticos y dietas ricas en fibra para restaurar diversidad bacteriana [5], [17]. No obstante, el uso de probióticos comerciales debe evaluarse con cautela, ya que su administración puede reducir la diversidad microbiana y desplazar especies beneficiosas, un fenómeno ya descrito en varios estudios clínicos [7], [11]. Por ello, se recomienda priorizar intervenciones dietéticas o estrategias basadas en prebióticos antes que probióticos inespecíficos.
- Monitorizar la exposición concomitante a fármacos que alteren la flora intestinal, especialmente durante las primeras semanas de inmunoterapia. Asimismo, implementar programas de “pharmacological stewardship” en pacientes con ICI se perfila como una necesidad emergente para minimizar el impacto de la comedicación sobre el microbioma [3], [5].

6. EL MICROBIOMA COMO BIOMARCADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

El microbioma intestinal ha emergido como un biomarcador potencialmente relevante para predecir la respuesta a inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en oncología. Diversos estudios han demostrado que la composición y diversidad del microbioma intestinal influyen en la eficacia de los ICI, observándose que pacientes respondedores presentan perfi-

les bacterianos distintos respecto a los no respondedores [1], [6], [15], [18], [19], [20], [21].

Entre las especies más frecuentemente asociadas a una mejor respuesta se encuentran *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp. *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Prevotellaceae*, mientras que la presencia de ciertas bacterias como *Blautia obeum* o *Rothia* se ha vinculado a peor pronóstico [19], [20], [21], [22]. La mayor diversidad microbiana y la abundancia de *Ruminococcaceae* se correlacionan con tasas de respuesta superiores y mayor supervivencia global en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorectal [16], [19], [20], [21], [23]. Sin embargo, la reproducibilidad de firmas microbianas específicas es limitada y varía entre cohortes y localizaciones geográficas, lo que sugiere que el valor predictivo del microbioma es complejo y multifactorial. [15], [18], [23].

Un desafío adicional es la influencia de factores extrínsecos como dieta, geografía, edad o tratamientos previos, que modifican profundamente el ecosistema microbiano y dificultan la definición de un biomarcador universal [18], [20], [23].

La disbiosis inducida por antibióticos, inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos se asocia a resistencia primaria y menor supervivencia en pacientes tratados con ICI, subrayando la importancia de preservar la integridad del microbioma durante la inmunoterapia. [7], [19]. Además se han desarrollado modelos predictivos como el TOPOSCORE, basado en secuenciación metagenómica y validado en cohortes de cáncer de pulmón y genitourinario, que permiten estratificar pacientes según el riesgo de resistencia o beneficio clínico [1].

Por último, estrategias de modulación del microbioma, como el trasplante de microbiota fecal, probióticos y modificaciones dietéticas, han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos iniciales, aunque aún no forman parte del estándar de atención y requieren validación en estudios aleatorizados de mayor tamaño [6], [9], [19]. En conjunto, el microbioma representa un biomarcador emergente y una diana terapéutica potencial para optimizar la respuesta a inmunoterapia en cáncer.

6. CONCLUSIONES

La inmunoterapia ha cambiado el rumbo del tratamiento oncológico, pero la evidencia actual revela un hecho desconcertante: su éxito depende tanto del microbioma como del propio sistema inmune. Estudios recientes muestran que antibióticos, IBP u opioides, pueden inducir una disbiosis capaz de neutralizar por completo los beneficios de los inhibidores de puntos de control inmunitario [2], [13].

Lejos de ser un mero acompañante, el microbioma actúa como un auténtico modulador terapéutico. Algunos artículos destacan que su influencia sobre la inmunidad es

tan decisiva que la comedición está emergiendo como un nuevo factor pronóstico de la respuesta a inmunoterapia [3], [4], [5].

Así la conclusión es clara: preservar el microbioma no es un complemento, sino un requisito esencial para que la inmunoterapia funcione. Ignorarlo es permitir que fármacos cotidianos se conviertan en sabotadores invisibles de tratamiento oncológico.

Referencias

- [1] E. Fernandez, J. A. Wargo, and B. A. Helmink, "The Microbiome and Cancer," *JAMA*, vol. 333, no. 24, pp. 2188–2196, 2025. [Journal]
- [2] A. Elkrief, L. Derosa, G. Kroemer, L. Zitvogel, and B. Routy, "The Negative Impact of Antibiotics on Outcomes in Cancer Patients Treated With Immunotherapy," *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 10, pp. 1572–1579, 2019. [Journal]
- [3] J. Colard-Thomas, Q. D. Thomas, and M. Viala, "Comedications With Immune Checkpoint Inhibitors: Involvement of the Microbiota, Impact on Efficacy and Practical Implications," *Cancers*, vol. 15, no. 8, p. 2276, 2023. [Journal]
- [4] M. R. Fernandes, P. Aggarwal, R. G. F. Costa, A. M. Cole, and G. Trinchieri, "Targeting the Gut Microbiota for Cancer Therapy," *Nature Reviews Cancer*, vol. 22, no. 12, pp. 703–722, 2022. [Journal]
- [5] S. J. Blake, Y. Wolf, B. Boursi, and D. J. Lynn, "Role of the Microbiota in Response to and Recovery From Cancer Therapy," *Nature Reviews Immunology*, vol. 24, no. 5, pp. 308–325, 2024. [Journal]
- [6] F. S. Gazzaniga and D. L. Kasper, "The Gut Microbiome and Cancer Response to Immune Checkpoint Inhibitors," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 135, no. 3, p. e184321, 2025, doi: 10.1172/JCI184321.
- [7] J. L. McQuade, C. R. Daniel, B. A. Helmink, and J. A. Wargo, "Modulating the Microbiome to Improve Therapeutic Response in Cancer," *The Lancet Oncology*, vol. 20, no. 2, pp. e77–e91, 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30952-5.
- [8] Roviello G., Iannone L. F., Bersanelli M., Mini E., and Catalano M., "The Gut Microbiome and Efficacy of Cancer Immunotherapy," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 231, p. 107973, 2022, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107973.
- [9] J. Yan, L. Yang, Q. Ren, et al., "Gut Microbiota as a Biomarker and Modulator of Anti-Tumor Immunotherapy Outcomes," *Frontiers in Immunology*, vol. 15, p. 1471273, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1471273.
- [10] A. M. Derosa, L. Routy, M. Fidelle, et al., "Antibiotics, Proton Pump Inhibitors, Corticosteroids, and the Gut Microbiome's Impact on Cancer Immunotherapy: A Pan-Cancer Analysis of 851 Patients," *Clinical Cancer Research*, vol. 29, no. 1, pp. 102–113, 2023, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1843.
- [11] D. Chrysostomou, L. A. Roberts, J. R. Marchesi, and J. M. Kinross, "Gut Microbiota Modulation of Efficacy and Toxicity of Cancer Chemotherapy and Immunotherapy," *Gastroenterology*, vol. 164, no. 2, pp. 198–213, 2023. [Journal]
- [12] Y. Wang, R. R. Jenq, J. A. Wargo, and S. S. Watowich, "Microbiome Influencers of Checkpoint Blockade-Associated Toxicity," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 220, no. 3, p. e20220948, 2023. [Journal]

- [13] Y. Q. Gao, Y. J. Tan, and J. Y. Fang, "Roles of the Gut Microbiota in Immune-Related Adverse Events," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 22, no. 7, pp. 499–516, 2025. [Journal]
- [14] Y. Jin, Z. Jie, and X. Fan, "Gut Microbes and Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review," *Frontiers in Oncology*, vol. 15, p. 1518474, 2025. [Journal]
- [15] K. A. Lee, A. M. Thomas, L. A. Bolte, et al., "Cross-Cohort Gut Microbiome Associations With Immune Checkpoint Inhibitor Response in Advanced Melanoma," *Nature Medicine*, vol. 28, no. 3, pp. 535–544, 2022, doi: 10.1038/s41591-022-01695-5.
- [16] F. Moiseenko, A. Kechin, M. Koryukov, et al., "Interconnection of Gut Microbiome and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 16, p. 7758, 2025, doi: 10.3390/ijms26167758.
- [17] M. Rescigno, "Training the Microbiota to Increase Immune Checkpoint Blockade and to Reduce Toxicity," *European Journal of Immunology*, vol. 53, no. 11, p. e2250183, 2023. [Journal]
- [18] X. Zhu, M. Hu, X. Huang, et al., "Interplay Between Gut Microbial Communities and Metabolites Modulates Pan-Cancer Immunotherapy Responses," *Cell Metabolism*, vol. 37, no. 4, pp. 806–823.e6, 2025, doi: 10.1016/j.cmet.2024.12.013.
- [19] R. Barragan-Carrillo, Z. B. Zengin, and S. K. Pal, "Microbiome Modulation for the Treatment of Solid Neoplasms," *Journal of Clinical Oncology*, 2025, doi: 10.1200/JCO-25-00374.
- [20] S. M. Ajab, S. H. Zoughbor, L. A. Labania, et al., "Microbiota Composition Effect on Immunotherapy Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review," *PLOS ONE*, vol. 19, no. 7, p. e0307639, 2024, doi: 10.1371/journal.pone.0307639.
- [21] A. Grenda, E. Iwan, B. Kuźnar-Kamińska, et al., "Gut Microbial Predictors of First-Line Immunotherapy Efficacy in Advanced NSCLC Patients," *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, p. 6139, 2025, doi: 10.1038/s41598-025-89406-1.
- [22] M. Zerrouh, H. Raskov, L. Kvich, I. Gögenur, and A. L. B. Bennedsen, "Checkpoint Inhibitor Responses Can Be Regulated by the Gut Microbiota – A Systematic Review," *Neoplasia*, vol. 43, p. 100923, 2023, doi: 10.1016/j.neo.2023.100923.
- [23] R. C. Simpson, E. R. Shanahan, M. Batten, et al., "Diet-Driven Microbial Ecology Underpins Associations Between Cancer Immunotherapy Outcomes and the Gut Microbiome," *Nature Medicine*, vol. 28, no. 11, pp. 2344–2352, 2022, doi: 10.1038/s41591-022-01965-2.
- [24] M. Cruellas, A. Yubero, M. Zapata, et al., "How Could Antibiotics, Probiotics, and Corticoids Modify Microbiota and Its Influence in Cancer Immune Checkpoint Inhibitors: A Review," *Infection and Immunity*, vol. 89, no. 9, p. e0066520, 2021. [Journal]
- [25] D. J. Schwartz, O. N. Rebeck, and G. Dantas, "Complex Interactions Between the Microbiome and Cancer Immune Therapy," *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, vol. 56, no. 8, pp. 567–585, 2019. [Journal]



Claudia Tinajero Campos. Estudiante de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

Redefiniendo el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico

Gabriela Suárez Merencio

Resumen—El SOP es un trastorno hormonal complejo asociado a la resistencia a insulina, hiperandrogenismo y obesidad. Los tratamientos actuales mejoran sus síntomas, pero no resuelven todas las alteraciones. Por ello, se están investigando fármacos alternativos, como los agonistas de GLP-1, generalmente usados en diabetes y obesidad. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar su seguridad y eficacia a largo plazo.

Palabras Claves—Agonistas de GLP-1, Hiperandrogenismo, Hiperinsulinemia, Regulación hormonal, SOP.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una afección crónica causada por un desequilibrio hormonal, que puede provocar menstruaciones irregulares, esterilidad, vello excesivo, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, entre otros síntomas [1], [2]. Aunque se desconoce la causa exacta del SOP, los expertos consideran que la predisposición genética, el estilo de vida y la presencia de contaminantes ambientales podrían jugar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad [3]. De hecho, existen numerosos estudios que evidencian la estrecha relación entre el estilo de vida y el SOP. Una dieta rica en azúcares y en grasas, junto con el sedentarismo, contribuyen al aumento de la resistencia a insulina, el hiperandrogenismo y la inflamación intestinal crónica [1], [2]. De la misma manera, la obesidad está asociada con el hiperandrogenismo al aumentar la producción de LH y estimular las células de la teca [3], [4].

En la actualidad, afecta aproximadamente a entre el 6% y el 13% de las mujeres en edad fértil, y se estima que hasta el 70% de los casos a nivel mundial no están diagnosticados [5]. El SOP supone un importante problema de salud que perjudica el bienestar físico y emocional de las personas afectadas, por lo que hoy en día, los estudios se centran en la búsqueda de nuevos fármacos basados en la regulación hormonal para mejorar la calidad de vida.

2. EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

2.1. Fisiopatología

La sobreproducción de andrógenos (hiperandrogenismo), el aumento de la resistencia a la insulina, los procesos inflamatorios crónicos y la alteración metabólica hormonal son algunos de los factores más comunes que desarrollan el SOP [1], [6].

El hiperandrogenismo es el principal contribuyente, y se pone de manifiesto ante un exceso de andrógenos. Estas hormonas participan en el equilibrio hormonal y son precursoras de los estrógenos en las mujeres [7]. Durante la fase folicular del ciclo menstrual, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) producida en el hipotálamo activa la liberación de hormonas gonadotropinas por la hipófisis, que se dividen en LH (hormona luteinizante) y

FSH (hormona foliculoestimulante). Mientras que LH estimula las células de la teca en el ovario para la producción de andrógenos, FSH activa a las células de la granulosa para convertir los andrógenos en estrógenos. En el SOP, cuando el sistema neuroendocrino se desregula, se produce un desequilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis, generando un aumento excesivo de LH que provoca estructuras quísticas alrededor del ovario [1].

La hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina) es otro de los factores clave que desencadena el SOP. La insulina es la principal hormona encargada de controlar los niveles de glucosa en sangre, y participa en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas [1], [8]. En el ovario, la insulina favorece la síntesis de hormonas sexuales imitando la acción de LH, por lo que la hiperinsulinemia está altamente asociada a la producción excesiva de andrógenos [1].

En la Figura 1 puede resumirse a modo de esquema los principales factores que desencadenan el desarrollo del SOP, así como los síntomas más comunes de la enfermedad.

2.2. Principales tratamientos farmacológicos

Los fármacos más utilizados en el tratamiento del SOP están destinados a mantener la homeostasis hormonal y a disminuir los niveles de andrógenos e insulina.

- **Anticonceptivos orales:** como el etinilestradiol y la medroxiprogesterona. Son el tratamiento de primera línea para pacientes con SOP, e incluyen las hormonas estrógeno y progesterona [1], [9], [10]. Los anticonceptivos orales regulan negativamente la secreción de LH, lo que conlleva a un descenso de la producción de andrógenos [1].
- **Antiandrógenos:** se suelen administrar junto con los anticonceptivos y destacan el acetato de ciproterona y la flutamida, entre otros [11]. Su mecanismo de acción reside en la inhibición competitiva del receptor de DHT (dihidrotestosterona), bloqueando por tanto la acción de la hormona androgénica DHT [1].

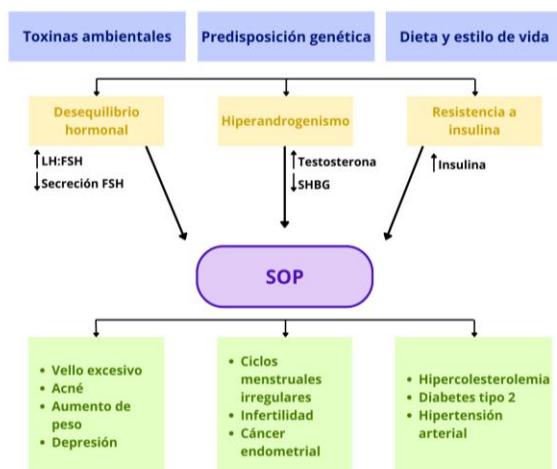


Fig. 1. Esquema de los principales factores y síntomas del SOP. Los contaminantes ambientales, la predisposición genética y la dieta/estilo de vida son las principales causas de la fisiopatología del SOP, y, en consecuencia, de las características clínicas, reproductivas y metabólicas. LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales. Figura basada en Figura 1 [1]

- **Sensibilizadores de insulina:** siendo la metformina la más conocida. Ayudan a disminuir la resistencia a insulina, y, por tanto, su producción, controlando la cantidad de glucosa en sangre y reduciendo los niveles de andrógenos [1].

Sin embargo, es fundamental reconocer que ningún tratamiento por sí solo puede abordar completamente la variedad de alteraciones metabólicas presentes en el SOP, los fármacos no afectan a todas las pacientes por igual y muchos de ellos conllevan importantes efectos secundarios, como afección gastrointestinal, toxicidad hepática y mayor riesgo de padecer cáncer [3], [10], [12], [13].

Es por ello por lo que surge la necesidad de encontrar nuevas terapias alternativas, más seguras y eficaces que puedan hacer frente a las complicaciones metabólicas del SOP.

3. AGONISTAS DE GLP-1

3.1. ¿Qué son?

Los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1RAs) son una familia de fármacos utilizados para tratar la diabetes tipo 2 y la obesidad [12]. Los ejemplos de GLP-1RAs más famosos son Semaglutida (Ozempic), Liraglutida, Exenatida y Dulaglutida [12].

Los GLP-1RAs imitan la acción de las hormonas incretinas GLP-1, que se expresan mayoritariamente en el estómago y el páncreas, y se encargan de aumentar la liberación de insulina después de una comida, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre [13], [14].

3.2. Uso de Agonistas de GLP-1 en el SOP

- **Regulación metabólica:** la resistencia a insulina suele asociarse con un aumento de la grasa vis-

ceral, inflamación crónica y presencia elevada de especies reactivas de oxígeno (ROS) [13]. En este contexto, existen diferentes estudios que demuestran que, en el SOP, estos fármacos reducen la resistencia a la insulina al mejorar su secreción, actuando en distintas rutas moleculares, entre ellas las relacionadas con la inflamación, el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico, la función de las células β y la señalización de la insulina [3], [17], [18]. El estrés oxidativo, provocado por la producción excesiva de ROS, es un factor clave en numerosas enfermedades cardiovasculares. Los GLP-1RAs pueden disminuir sus efectos al interactuar en procesos oxidativos de los ácidos grasos, el gasto energético y el metabolismo de la glucosa, lo que se traduce en una mejora de la salud cardiovascular [13].

En el sistema endocrino, los GLP-1RAs también influyen en el eje hipotálamo-hipófisis, que es fundamental para la regulación de las hormonas sexuales. Estos fármacos son capaces de regular el desequilibrio hormonal característico del SOP, reduciendo los altos niveles de LH asociados a la hiperinsulinemia, y por tanto la producción de andrógenos, como se mencionó anteriormente. De esta manera, pueden ayudar a mejorar la fertilidad, la regulación del ciclo menstrual, la morfología de los ovarios y en conjunto, la salud reproductiva de las personas con SOP [13].

- **Comparación con otros fármacos:** en la Tabla 1, si comparamos los beneficios de los Agonistas de GLP-1 con otros medicamentos usados en el tratamiento del SOP, se observa una mayor eficacia cuando el fármaco empleado es GLP-1RA:

TABLA 1
COMPARACIÓN EN LA EFICACIA DE FÁRMACOS PARA EL SOP

Fármaco	Pérdida de peso	Beneficios metabólicos	Regulación hormonal	Beneficios reproductivos	Reacciones adversas
GLP-1RA	++	++	++	+	+
Metformina			++		+
SGLT2i	++				+
Topiramato	++				+
Orlistat	++				+
COCP	-				+
TZDs	-		++		+

La tabla indica “++” para eficacia moderada, “+” poca eficacia y “-” para ganancia de peso. Las celdas vacías indican falta de datos. GLP-1RA: agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1; COCP: píldoras anticonceptivas orales combinadas; TZDs: tiazolidinedionas; SGLT2i: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Tabla basada en Tabla 1 [13].

4. CONCLUSIONES

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una afección compleja que se manifiesta de diversas formas y afecta cada vez a más mujeres. Sin embargo, hoy en día, el principal desafío de la enfermedad radica en la falta de criterios

diagnósticos precisos y tratamientos oportunos. Bajo mi punto de vista, aunque las recientes terapias alternativas como los GLP-1RAS resultan muy prometedoras, es imprescindible realizar más investigaciones sobre su seguridad a largo plazo y la posibilidad de combinarse con otros fármacos. Contar con un enfoque terapéutico personalizado para cada paciente es clave para el tratamiento del SOP.

REFERENCIAS

- [1] S. Singh *et al.*, «Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics», *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, n.º 4, feb. 2023, doi: 10.3390/jcm12041454.
- [2] F. González, R. V. Considine, O. A. Abdelhadi, y A. J. Acton, «Saturated Fat Ingestion Promotes Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome», *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 104, n.º 3, pp. 934-946, mar. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-01143.
- [3] B. / O. / O.-M. Alves, «DeCS». Accedido: 11 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=14177>
- [4] C. J. Glueck y N. Goldenberg, «Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics», *Metabolism*, vol. 92, pp. 108-120, mar. 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002.
- [5] «Síndrome del ovario poliquístico». Accedido: 11 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
- [6] L. Barrea *et al.*, «Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome», *Nutrition Research Reviews*, vol. 31, n.º 2, pp. 291-301, dic. 2018, doi: 10.1017/S0954422418000136.
- [7] «Andrógeno: qué es y definición médica | Diccionario CUN», <https://www.cun.es>. Accedido: 11 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/androgeno>
- [8] «Tratamiento para la diabetes: Uso de insulina para controlar el azúcar en la sangre», Mayo Clinic. Accedido: 11 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/diabetes/in-depth/diabetes-treatment/art-20044084>
- [9] «¿Cuáles son los tratamientos para el PCOS? | NICHD Español». Accedido: 12 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/PCOS/informacion/tratamientos>
- [10] «000GRR_OvariosPoliquisticos.pdf». Accedido: 12 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GRR_OvariosPoliquisticos.pdf
- [11] F. Ablan y N. Nottola, «Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: Antiandrógenos», *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, vol. 5, n.º 3, pp. 64-66, oct. 2007.
- [12] L. Collins y R. A. Costello, «Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists», en *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Accedido: 12 de diciembre de 2025. [En línea]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
- [13] B. H. Hoteit *et al.*, «The dual impact of GLP-1 receptor agonists on metabolic and reproductive health in polycystic ovary syndrome: insights from human and animal trials», *Ther Adv Endocrinol Metab*, vol. 16, p. 20420188251383064, oct. 2025, doi: 10.1177/20420188251383064.
- [14] S. Bader, R. Bhatti, B. Mussa, y S. Abusanana, «A systematic review of GLP-1 on anthropometrics, metabolic and endocrine parameters in patients with PCOS», *Womens Health (Lond)*, vol. 20, p. 17455057241234530, mar. 2024, doi: 10.1177/17455057241234530.

De la Inhibición a la Degradación: el avance terapéutico de los PROTACs

Rosa María Lugo Durán

Resumen—El desarrollo de nuevos fármacos se enfrenta a un obstáculo clave: una gran parte del proteoma humano no puede tratarse mediante inhibidores clásicos debido a la falta de cavidades accesibles o a mecanismos de resistencia celular. Este problema limita gravemente el tratamiento de cánceres agresivos, enfermedades neurodegenerativas y patologías dependientes de proteínas críticas consideradas undruggable.

Como solución, surge la tecnología PROTAC (Proteolysis Targeting Chimeras), una estrategia basada en moléculas bifuncionales capaces de reclutar la maquinaria ubiquitina–proteasoma para degradar selectivamente proteínas patológicas, en lugar de inhibirlas. Esta aproximación ha permitido dirigirse a dianas previamente inalcanzables, mejorar la eficacia terapéutica y abre líneas innovadoras en oncología. Los avances clínicos recientes evidencian que los PROTACs representan una transformación conceptual dentro del diseño farmacéutico moderno.

Palabras Claves— proteínas undruggable, degradación dirigida, ligasas E3, acción catalítica.

1. INTRODUCCIÓN

Hace apenas dos décadas, la idea de degradar proteínas de forma dirigida parecía inalcanzable, pero este concepto evolucionó rápidamente hasta dar lugar a la tecnología PROTAC.

Tradicionalmente, el diseño de fármacos se ha basado en moléculas pequeñas capaces de unirse con precisión al sitio activo de una proteína y bloquear su actividad. Sin embargo, se estima que más del 80% de las proteínas humanas no presentan cavidades adecuadas para este tipo de interacción, lo que limita el uso de inhibidores convencionales [1]. En el cáncer y enfermedades degenerativas, muchas de las proteínas claves son componentes proteicos sin bolsillo definidos, lo que las convierte en dianas inaccesibles para la farmacología clásica.

Este desafío, derivado tanto de la falta de cavidades accesibles en muchas proteínas como de la resistencia que pueden desarrollar frente a inhibidores de uso habitual, ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la degradación inducida. Entre las que destacan los PROTACs, capaces de marcar proteínas específicas para su destrucción mediante la propia maquinaria celular [3].

Además, en los últimos años se ha observado un incremento significativo en el número de PROTACs que han alcanzado estudios clínicos, lo que demuestra el creciente interés farmacéutico por esta estrategia [10].

2. LAS LIMITACIONES DE LA FARMACOLOGÍA CLÁSICA. INACCESIBILIDAD Y RESISTENCIA.

2.1. Proteínas “undruggable”.

El término proteínas undruggable se utiliza para describir aquellas dianas que no pueden ser tratadas mediante fármacos tradicionales, principalmente porque carecen de

un bolsillo o cavidad donde una molécula pequeña pueda unirse con suficiente afinidad y especificidad [1]. Entre ellas se encuentran reguladores fundamentales, como algunas proteínas epigenéticas, que desempeñan funciones cruciales para la proliferación celular y la supervivencia tumoral.

La imposibilidad de modular su actividad limita el desarrollo de terapias eficaces y deja sin abordar procesos patológicos decisivos. Dado que la farmacología clásica depende de la ocupación física del sitio activo para bloquear la función, este enfoque resulta inherentemente limitado ante proteínas sin bolsillo. La Figura 1 ilustra la limitación al contrastar el mecanismo de inhibición dependiente de la ocupación.

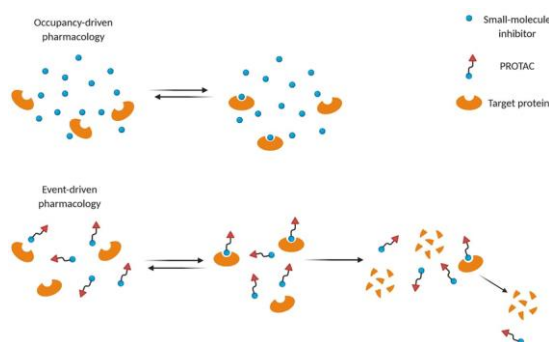


Figura 1: Contraste entre la farmacología por ocupación y la impulsada por eventos.

2.2. Inhibición incompleta y actividad residual.

Incluso en proteínas que sí presentan un sitio activo, los inhibidores no siempre logran bloquear completamente su función. Muchos fármacos actúan únicamente mientras permanecen unidos a la diana, lo que provoca inhibiciones transitorias y niveles residuales de actividad capaces de mantener la progresión de la enfermedad. Este fenómeno es especialmente relevante en rutas celulares

redundantes o en células tumorales con elevada capacidad adaptativa [4].

2.3. Aparición de resistencia terapéutica.

La resistencia farmacológica constituye otro obstáculo crítico. Mutaciones estructurales, sobreexpresión de la proteína diana o activación de vías alternativas pueden reducir la eficacia de los inhibidores. Esto ocurre de forma habitual en tratamientos dirigidos a receptores hormonales, como el receptor de andrógenos en el cáncer de próstata o el receptor de estrógenos en el cáncer de mama, donde estas proteínas actúan como promotoras clave del crecimiento tumoral [5], [6].

Como consecuencia, tratamientos aparentemente efectivos en un principio, pierden actividad con el tiempo, lo que exige nuevas estrategias capaces de superar ese deterioro terapéutico.

3. PROTACS: EL MECANISMO DE DEGRADACION DIRIGIDA.

3.1. Estructura y mecanismo de acción.

Los PROTACs son moléculas bifuncionales compuestas por un ligando para la proteína diana, un ligando para una ligasa E3 y un linker que los conecta. Al unir simultáneamente la diana y la ligasa, el PROTAC estabiliza un complejo ternario que permite la ubiquitinación de la proteína objetivo [7]. Esta marca la dirige al proteasoma para su degradación.

Dicho de forma sencilla, en lugar de intentar bloquear una cerradura, un PROTAC hace que la propia célula retire la puerta por completo.

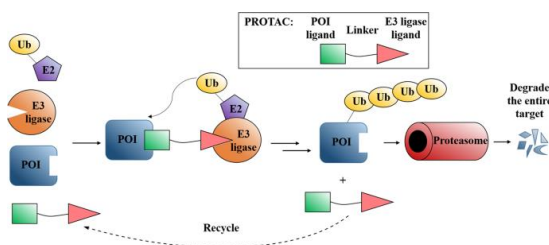


Figura 2: Mecanismo de Acción y Reciclaje del PROTAC.

Bondeson et al. [7] demostraron que el proceso es catalítico: tras promover la degradación de una proteína, el PROTAC queda libre y puede actuar sobre nuevas copias. Esta característica permite utilizar dosis menores que las requeridas para inhibidores tradicionales, efectos mas sostenidos y lograr la eliminación completa de la diana.

3.2. Ventajas terapéuticas de la degradación dirigida.

La degradación inducida presenta ventajas clave frente a la inhibición:

- Permite dirigir proteínas sin sitio activo accesible [3].
- Elimina completamente la proteína, evitando ac-

tividad residual.

- Reduce la dosis necesaria gracias a su carácter catalítico.
- Puede degradar variantes mutadas resistentes a inhibidores.
- Ofrece alta especificidad mediante la estabilidad del complejo ternario.

Békés et al. [3] subrayan que estas propiedades amplían considerablemente el espacio de dianas terapéuticas disponible para el diseño racional de fármacos.

4. AVANCES TERAPÉUTICOS Y DESARROLLO CLINICO.

4.1. ARV-110: degradación del receptor de andrógenos.

ARV-110 es uno de los primeros PROTACs en ensayos clínicos para cáncer de próstata resistente a castración. Neklesa et al. [5] mostraron que este compuesto induce la degradación del receptor de andrógenos incluso en tumores con mutaciones asociadas a resistencia terapéutica. Los estudios iniciales han revelado reducción del PSA (antígeno prostático específico) y actividad antitumoral significativa.

Adicionalmente, informes clínicos recientes destacan su tolerabilidad y eficacia preliminar en pacientes [11].

4.2. ARV-471: degradación del receptor de estrógenos.

En cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo, ARV-471 ha mostrado niveles de degradación superiores al 90%. Flanagan et al. [6] destacaron su eficacia en modelos resistentes y su buena tolerabilidad, superando las limitaciones de las terapias de bloqueo clásicas. Su capacidad para eliminar completamente la proteína lo posiciona como un candidato de interés para terapias hormonales avanzadas. Algunas actualizaciones clínicas recientes muestran actividad significativa y buen perfil de seguridad en fases tempranas [12].

4.3. Degradadores epigenéticos y nuevas variantes.

Además de los receptores hormonales, el desarrollo de PROTACs se ha extendido a la degradación de proteínas en otras áreas, como los reguladores epigenéticos. Por ejemplo, existen PROTACs dirigidos a proteínas como BRD4, donde se ha demostrado que el compuesto dBET1 induce una degradación eficiente y actividad antitumoral [8].

Paralelamente, el concepto de degradación dirigida ha evolucionado más allá de los PROTACs:

- Mayor-Ruiz y Winter [9] describieron variantes como los “molecular glues”, que son moléculas pequeñas que promueven la formación del complejo ternario sin necesidad de un linker.
- LYTACs permiten la degradación lisosomal de proteínas extracelulares [13]

- AUTACs, que expanden la degradación dirigida hacia rutas lisosomales o autofágicas para su eliminación [16].

5. CONCLUSIONES

Los PROTACs están demostrando ser una herramienta poderosa y cada vez mas madura dentro del diseño de medicamentos. Su principal valor no solo está en su capacidad para degradar proteínas difíciles de inhibir, sino en la oportunidad que brindan para intervenir de manera precisa en dianas biológicas que, hasta ahora, eran inaccesibles con los métodos tradicionales. Esto resuelve uno de los grandes retos de la farmacología clásica.

Creo que el futuro de esta tecnología tendrá un impacto significativo en dos áreas claves. Primero, en el tratamiento de tumores resistentes, donde la habilidad de eliminar variantes mutadas de un receptor ofrece una ventaja frente a las terapias inhibitorias, que a menudo fallan ante esos cambios celulares. Y segundo, en enfermedades crónicas no oncológicas, donde eliminar de manera constante una proteína patológica podría ser una estrategia mas eficaz que la simple inhibición, que no suele generar respuesta duradera.

No obstante, el avance clínico de muchos PROTACs sigue siendo cauteloso debido a retos farmacocinéticos.

Por estas razones, considero que la degradación dirigida se consolidará como una herramienta esencial en la medicina del futuro, ampliando las posibilidades de la medicina de precisión en los próximos años, siendo su integración en terapias combinadas clave.

REFERENCIAS

- [1] C. V. Dang, E. P. Reddy, K. M. Shokat, and L. Soucek, "Drugging the 'undruggable' cancer targets," *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, no. 8, pp. 502–508, 2017.
- [2] X. Sun, H. Gao, Y. Yang, et al., "PROTACs: Great opportunities for academia and industry," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 4, p. 64, 2019.
- [3] M. Békés, D. R. Langley, and C. M. Crews, "PROTAC targeted protein degraders: The past is prologue," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 21, pp. 181–200, 2022.
- [4] M. Pettersson and C. M. Crews, "PROTACs: A new technology for drug discovery," *Chemical Society Reviews*, vol. 48, no. 17, pp. 5336–5353, 2019.
- [5] T. K. Neklesa et al., "ARV-110: A first-in-human trial...", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, suppl. 15, p. 259, 2019.
- [6] J. J. Flanagan, Y. Qian, S. M. Gough, et al., "ARV-471, an oral estrogen receptor PROTAC degrader for breast cancer," *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 20, no. 7, pp. 1223–1231, 2021.
- [7] D. P. Bondeson et al., "Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs," *Nature Chemical Biology*, vol. 11, no. 8, pp. 611–617, 2015.
- [8] P. M. Cromm and C. M. Crews, "Targeted protein degradation: From chemical biology to drug discovery," *Cell Chemical Biology*, vol. 24, no. 9, pp. 1181–1190, 2017.
- [9] C. Mayor-Ruiz and G. E. Winter, "Protein-protein interactions as drug targets: Learning from molecular glues," *Nature Chemical Biology*, vol. 16, pp. 1179–1189, 2020.
- [10] P. Chamberlain and I. Hamann, "Clinical landscape of PROTACs," *Drug Discov. Today*, vol. 26, no. 10, pp. 2310–2320, 2021.
- [11] S. Deeks, "PROTAC therapy ARV-110 enters clinical testing," *The Lancet Oncology*, vol. 21, no. 2, p. 197, 2020.
- [12] M. Bardia et al., "ARV-471: Phase I clinical update of an estrogen receptor PROTAC degrader," *Cancer Research*, vol. 82, suppl. 4, p. 2984, 2022.
- [13] A. Banik et al., "Lysosome-targeting chimeras for the degradation of extracellular and membrane proteins," *Nature*, vol. 584, pp. 291–297, 2020.
- [14] A. Takahashi et al., "Autophagy-targeting chimeras for inducing selective autophagy degradation," *Nature Chemical Biology*, vol. 15, pp. 123–131, 2019.



Rosa María Lugo Durán, estudiante en la Universidad Pablo de Olavide, cursa actualmente 2º de Biotecnología.

Microorganismos marinos capaces de degradar plásticos

Alberto Salazar González

Resumen—Anualmente, se producen 400 millones de toneladas de plástico que son utilizadas en múltiples sectores. Los productos plásticos deberían ser reciclados tras su uso, pero cada año 8 millones de toneladas acaban en los océanos. Estos residuos se quedan en el mar durante cientos de años, debido a que su estructura los hace extremadamente resistentes a las enzimas. En este contexto, los plásticos biodegradables ofrecen una gran alternativa para reducir la acumulación del plástico en el mar, debido a que su estructura es más susceptible a ser degradada por microorganismos marinos. Entender los mecanismos químicos implicados en esta degradación puede contribuir al desarrollo de estrategias eficaces de biorremediación marina.

Palabras Claves— Biorremediación marina, microorganismos marinos, plásticos, océano, hidrólisis del PET.

1. INTRODUCCIÓN

EN la actualidad, los plásticos brindan versatilidad, durabilidad y un bajo coste de producción, lo que ha llevado a su uso masivo a escala mundial tanto en el ámbito industrial como en el personal. Aunque este material brinda grandes beneficios, desecharlo de forma inadecuada representa una amenaza tanto ambiental como sanitaria, especialmente en los ecosistemas marinos. Según datos del Parlamento Europeo, ya hay acumuladas más de 150 millones de toneladas de plásticos en los océanos [1].

El transcurso del tiempo causa que este plástico sufra cambios fisicoquímicos —tales como la fotodegradación o la oxidación— que causan la emisión de productos potencialmente tóxicos [2], impactando los ecosistemas marinos, la cadena alimentaria humana y la economía.

Pese a ello, estudios recientes han descubierto microorganismos con la capacidad de degradar plásticos mediante procesos enzimáticos. Estos pueden ser la pieza clave para

desarrollar métodos de biorremediación contra los plásticos.

2. TIPOS DE PLÁSTICO Y ALTERNATIVAS SOSTENIBLES

Los plásticos son materiales químicos sintéticos complejos y muy diversos. Más del 98% de los plásticos son derivados de fuentes de carbono fósiles, como el carbón, el petróleo y el gas natural. Consisten en un esqueleto carbonado al que se unen miles de compuestos para proporcionar características específicas, como el color, la flexibilidad o la repelencia al agua [3].

Existen diferentes tipos de plásticos, cada uno con sus propias características, propiedades químicas, y usos específicos. Entre ellos encontramos PCL (policaprolactona), PE (polietileno), PP (polipropeno), PHA (polihidroxialcanoato), PLA (ácido poliláctico), PET (tereftalato de polieteno), PHB (ácido poli β-hidroxibutírico) y PBAT entre otros muchos [4].

El término “bioplástico” abarca tanto a los plásticos de origen biológico como a los biodegradables, ya sean derivados de biomasa o petróleo. Sin embargo, los plásticos de origen

biológico no biodegradables (como el PE o PP) tienen características parecidas a los plásticos derivados del petróleo, y suelen ser reciclados [5].

Los plásticos biodegradables pueden descomponerse en CH₄, CO₂ y H₂O sin liberar ningún tipo de toxina. Algunos ejemplos son los plásticos de origen biológico PLA y PHA y los derivados del petróleo PBAT y PCL, utilizados para el desarrollo de materiales sostenibles.

Hay dos rutas principales para producir plásticos biodegradables derivados de productos biológicos: la herencia de monómeros de fuentes renovables (por ejemplo, biomasa vegetal), y el uso de microorganismos para producir polímeros [5]. La ingesta de monómeros de fuentes renovables por los macroorganismos supone la obtención de sustancias químicas que sirven como bloques de construcción de plásticos. Por ejemplo, el ácido láctico puede ser extraído del maíz y después ser polimerizado para producir PLA (ácido poliláctico), un tipo de plástico biodegradable.

Otro enfoque implica el uso de microorganismos para producir directamente compuestos formadores de plástico [6]. Estos microorganismos pueden ser modificados genéticamente para producir enzimas que convierten azúcares y otros compuestos en plásticos específicos. Un ejemplo es el PHA, un tipo de plástico que puede ser producido por una bacteria mediante la fermentación de azúcares. Una vez que se obtienen los monómeros, pueden ser polimerizados por las enzimas del microorganismo para formar el plástico final. Este proceso puede implicar modificaciones adicionales para mejorar las propiedades del plástico [7].

3. MICROORGANISMOS DEGRADADORES

3.1 En el lecho marino profundo

Estudios recientes publicados por la Universidad de Oxford revelan que, mediante el uso de la bioinformática y de la inteligencia artificial, es posible detectar microorganismos con enzimas capaces de hidrolizar el PET por todo el océano. Estos microorganismos se encontraban entre los 1000 y 2000 metros de profundidad, así como en la superficie, donde había regiones con mayor polución de plástico [8]. El análisis metatranscriptómico identificó además variantes de estas enzimas que estaban siendo transcritas activamente por los microorganismos marinos.

Además, gracias a estudios que implican la degradación del plástico en el lecho marino, se han encontrado diferentes patrones de biodegradación de bioplásticos en sedimentos marinos. El estudio introdujo muestras de distintos tipos de plásticos a distintas profundidades y condiciones para ver el efecto que sufrían. Aunque se demostró que los plásticos no biodegradables, como PP, PE o PET, no se degradaban en las profundidades marinas (debido a sus estructuras químicas, que presentan una alta cristalinidad), la biodegradación del PHA, aunque es cierto que iba cada vez más lenta a medida que la profundidad aumentaba, sí que era notoria [9]. Evidentemente, el resultado de que la tasa de biodegradación dependa de la profundidad está relacionado con la cantidad y diversidad local de microorganismos degradadores (Figura 1.), además de que las profundidades marinas son un entorno extremo con temperaturas particularmente bajas, alta presión y ausencia de luz solar. Los índices de Shannon y Chao1, mostrados en la Fig.1 reflejan la heterogeneidad de una comunidad y su abundancia, respectivamente.

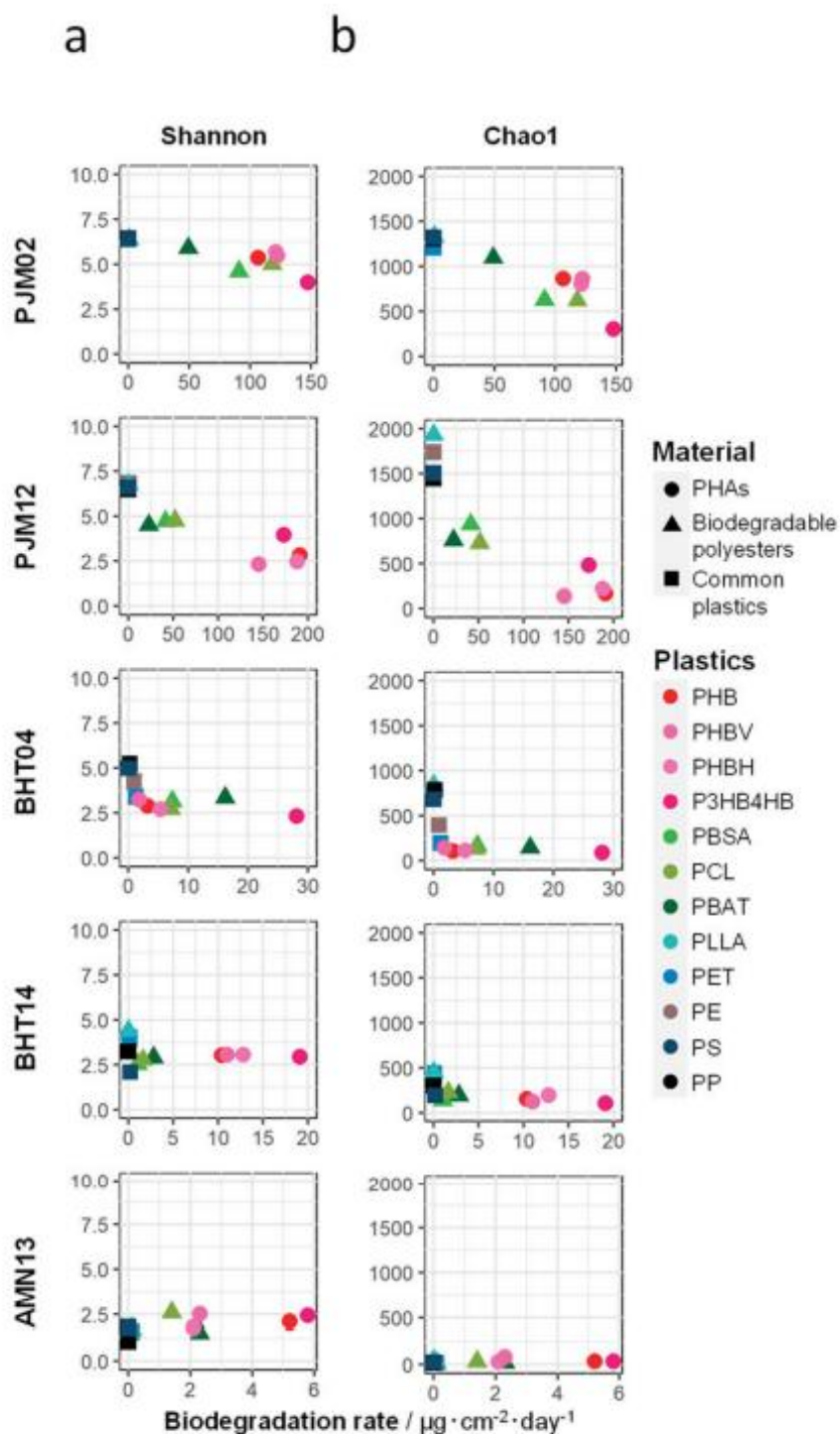


Figura 1 | Diversidad de ensamblajes microbianos en plásticos a diferentes profundidades, según la secuenciación de la ampliación del gen ARNr 16S.

a, b Correlación entre la diversidad de comunidades microbianas asociadas a plásticos en ambientes marinos y las tasas de biodegradación de los plásticos. La alta diversidad de los taxones bacterianos se indica mediante los índices de Shannon (a) y Chao1 (b). Las tasas de biodegradación de los plásticos se muestran en $\mu\text{g cm}^{-2} \text{ día}^{-1}$. Los gráficos están coloreados para indicar el tipo de plástico, y los materiales se clasifican en tres grupos [9]

3.2 Bacterias específicas

En 2016 se aisló en Japón la bacteria *Ideonella sakaiensis*, que demostró ser capaz de degradar el tereftalato de polietileno (PET), utilizado en la fabricación de botellas de plástico desechables. Este hallazgo sugirió que los científicos podrían encontrar organismos naturales o genéticamente modificados que podrían contribuir a la degradación del PET [10].

Otros estudios han revelado grandes sucesos. Por ejemplo, el análisis genómico y funcional de *Brucella intermedia* IITR130 destacó su importante potencial para la biodegradación del PET. Este microorganismo contiene enzimas degradadoras de PET, en particular la hidrolasa Hy1, que descompone eficazmente el PET en monómeros, destacando su capacidad biocatalítica [11].

Las especies de *Rhodococcus spp.* son conocidas por su capacidad para degradar compuestos orgánicos complejos, incluyendo plásticos. Entre ellas destacan *Rhodococcus ruber* y *Rhodococcus erythropolis*, capaces de degradar polietileno. Además, existen bacterias grampositivas capaces de degradar distintos tipos de plásticos. Estas son *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* y *Bacillus megaterium* entre otras.

Sin embargo, a pesar de la capacidad de estos organismos, la degradación completa y eficiente de plásticos por bacterias sigue siendo un desafío importante. Aunque ha quedado demostrado que algunas bacterias, en condiciones de laboratorio, degradan ciertos plásticos, la implementación práctica de estos procesos requiere mayor investigación y desarrollo ya que, a pesar de su interés, el uso a gran escala de estas bacterias degradadoras de plástico no es aún una realidad en la industria de la biorremediación [10].

4. MECANISMOS QUÍMICOS

La degradación de los plásticos por microorganismos se basa en el uso de enzimas específicas capaces de romper la estructura de estos polímeros tan complejos. En muchos casos, esta rotura implica la hidrólisis de enlaces éster.

4.1 Hidrólisis enzimática del PET

Como se ha mencionado más arriba, la bacteria *Ideonella sakaiensis* es capaz de degradar PET [10]. Más tarde se descubrieron las dos enzimas que intervenían en este proceso. La primera enzima, la PETasa, se encarga de descomponer el PET en ácido mono tereftálico (MHET). Seguidamente, la MHETasa lo descompone, produciendo tereftalato (TPA) y etilenglicol (EG). Estos subproductos pueden ser metabolizados por otras bacterias como fuente de carbono [12] (Figura 2.).

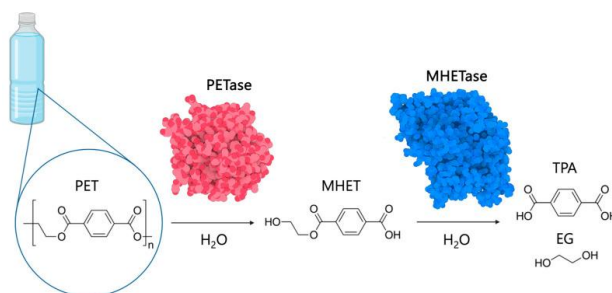


Figura 2 | Acción secuencial de la PETasa y la MHETasa, aisladas de *I. sakaiensis*, que degradan el PET en productos sencillos aptos para ser metabolizados. [12]

Otras enzimas como las cutinasas o esterasas también hidrolizan enlaces éster en otros polímeros biodegradables.

Algunos plásticos como el PHA o el PHBH son más susceptibles a la acción enzimática debido a su estructura similar a compuestos naturales [13].

4.2 Factores químicos y estructurales

La eficacia de enzimas depende de muchos factores, como su estructura (dominio

catalítico correcto) y condiciones como la temperatura y el pH. Por ejemplo, la eficacia de la enzima termófila *L. thermophila* es óptima a 70 °C, temperatura a la que degrada PHB con mayor eficiencia [14].

Otros factores son la cristalinidad, debido a que cuanto más amorfo el polímero más accesible es; el peso molecular, ya que las cadenas cortas se degradan con mayor facilidad; la hidrofobicidad, que influye en la interacción enzima sustrato; y la presencia de grupos funcionales hidrolizables, como los ésteres [15], [16].

5. CONCLUSIONES

La acumulación masiva de plásticos en los océanos constituye uno de los principales retos ambientales de nuestra época. Dada la complejidad de eliminar estos materiales mediante métodos físicos o químicos convencionales, los microorganismos marinos presentan una alternativa prometedora que se basa en la biodegradación enzimática.

Las investigaciones recientes han evidenciado que ciertas bacterias, como *Brucella intermedia* o *Ideonella sakaiensis*, tienen la capacidad de producir enzimas especializadas, como la PETasa, que pueden descomponer los enlaces éster presentes en algunos polímeros plásticos. La eficacia de este proceso está fuertemente influenciada por factores físico-químicos, tales como la cristalinidad del material, la accesibilidad a la superficie del polímero y las condiciones ambientales (pH, temperatura, oxígeno).

Desde una perspectiva química, estos procesos involucran reacciones de hidrólisis que convierten polímeros persistentes como el PET en compuestos más simples y menos tóxicos, lo que abre la posibilidad de soluciones

sostenibles de biorremediación. Comprender y optimizar estos mecanismos no solo facilita el avance en el tratamiento de residuos marinos, sino que también contribuye al diseño de nuevos materiales que sean más fácilmente degradables.

6. REFERENCIAS

- [1] «Plásticos en el océano: datos, consecuencias y nuevas normas europeas (Infografía)», Disponible en: <https://www.europarl.europa.eu/topics/es/article/20181005STO15110/plasticos-en-el-océano-datos-efectos-y-nuevas-normas-europeas-infografía>
- [2] R. de C. Garcia Simão *et al.*, «Exploring biodegradable alternatives: microorganism-mediated plastic degradation and environmental policies for sustainable plastic management», *Arch Microbiol*, vol. 206, n.º 12, p. 457, nov. 2024, doi: 10.1007/s00203-024-04170-6.
- [3] A. Bher, P. C. Mayekar, R. A. Auras, y C. E. Schvezov, «Biodegradation of Biodegradable Polymers in Mesophilic Aerobic Environments», *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, n.º 20, Art. n.º 20, ene. 2022, doi: 10.3390/ijms232012165.
- [4] «From plastics to microplastics and organisms - Bajt - 2021 - FEBS Open Bio - Wiley Online Library». Accedido: 19 de junio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.13120>
- [5] R. Kumar, K. Sadeghi, J. Jang, y J. Seo, «Mechanical, chemical, and bio-recycling of biodegradable plastics: A review», *Science of The Total Environment*, vol. 882, p. 163446, jul. 2023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163446.
- [6] «Microbial enzymes will offer limited solutions to the global plastic pollution crisis - Chow - 2023 - Microbial Biotechnology - Wiley Online Library». Accedido: 19 de junio de 2025. [En línea]. Disponible en: <https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.14135>
- [7] H. Hliseníková, I. Petrovičová, B. Kolena, M. Šidlovská, y A. Sirotkin, «Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review», *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, n.º 18, Art. n.º 18, ene. 2020, doi: 10.3390/ijerph17186811.
- [8] I. Alam *et al.*, «Widespread distribution of bacteria containing PETases with a functional motif across global oceans», *ISME J*, p. wrf121, jun. 2025, doi: 10.1093/ismejo/wrf121.
- [9] T. Omura *et al.*, «Microbial decomposition of biodegradable plastics on the deep-sea floor», *Nat Commun*, vol. 15, n.º 1, p. 568, ene. 2024, doi: 10.1038/s41467-023-44368-8.
- [10] C. Tang *et al.*, «Degradable living plastics programmed by engineered spores», *Nat Chem Biol*, pp. 1-6, ago. 2024, doi: 10.1038/s41589-024-01713-2.
- [11] P. Srivastava, S. Singh, M. Soni, J. V. Pratap, S. Subramanian, y N. Manickam, «Enzymatic degradation of PET by hydrolase from *Brucella intermedia* IITR130 and its genomic insights», *Biodegradation*, vol. 36, n.º 3, p. 45, may 2025, doi: 10.1007/s10532-025-10141-5.
- [12] A. Barclay y K. R. Acharya, «Engineering Plastic Eating Enzymes Using Structural Biology», *Biomolecules*, vol. 13, n.º 9, p. 1407, sep. 2023, doi: 10.3390/biom13091407.
- [13] A. Paloyan *et al.*, «Biodegradation of polyhydroxyalkanoates: current state and future prospects», *Front Microbiol*, vol. 16, p. 1542468, feb. 2025, doi: 10.3389/fmicb.2025.1542468.
- [14] G. M. Thomas, S. Quirk, D. J. E. Huard, y R. L. Lieberman, «Bioplastic degradation by a polyhydroxybutyrate depolymerase from a thermophilic soil bacterium», *Protein Sci*, vol. 31, n.º 11, p. e4470, nov. 2022, doi: 10.1002/pro.4470.

- [15] T. B. Thomsen, K. Almdal, y A. S. Meyer, «Significance of poly(ethylene terephthalate) (PET) substrate crystallinity on enzymatic degradation», *N Biotechnol*, vol. 78, pp. 162-172, dic. 2023, doi: 10.1016/j.nbt.2023.11.001.
- [16] A. Maurya, A. Bhattacharya, y S. K. Khare, «Enzymatic Remediation of Polyethylene Terephthalate (PET)–Based Polymers for Effective Management of Plastic Wastes: An Overview», *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 8, p. 602325, nov. 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.602325.

Alberto Salazar González, nacido en Fuengirola, Málaga es un apasionado del mar y de todo lo que implica. Actualmente se encuentra cursando el primer curso de Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide.

Caracterización y evaluación de la eficacia biocida de aceites esenciales en la conservación del Patrimonio

Macarena Belén Collazo Inglesini

Resumen—Este trabajo tiene como objetivo revisar el uso de aceites esenciales como biocidas naturales alternativos en la conservación del patrimonio, identificando las especies más utilizadas (lavanda, tomillo, hinojo, poleo, eucalipto, albahaca, clavo, pino y árbol de té) y los métodos analíticos para evaluar su eficacia. Se describen técnicas analíticas clave como la Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS) para la identificación de compuestos volátiles, la Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) para monitorizar cambios estructurales en microorganismos y residuos en los sustratos y la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para observar daños morfológicos en biopelículas. Se concluye que los aceites esenciales mencionados representan una alternativa prometedora, biodegradable y sostenible, aunque se requiere una mayor investigación in situ y la aplicación conjunta de estas técnicas para obtener resultados más precisos.

Palabras Claves— Aceites esenciales, biocidas naturales, FTIR, GC/MS, sostenibilidad.

1. INTRODUCCIÓN

El biodeterioro constituye una de las principales causas de degradación del Patrimonio Cultural. Los tratamientos biocidas constituyen una práctica habitual en la conservación de estos bienes y cumplen un doble propósito. Por un lado, proteger a la obra de los daños causados por agentes biológicos que pueden comprometer su estructura y su integridad estética y por el otro, garantizar la seguridad de las personas que interactúan con el objeto [1].

Tradicionalmente, los biocidas derivaban de productos químicos como ácidos, piridinas, sales de amonio cuaternario y compuestos organometálicos con cloruro de benzalconio, permetrina y fluoruro de sodio, que son perjudiciales para el ser humano y para el medio ambiente [2].

Actualmente, el método aplicado para contrarrestar el biodeterioro se basa en la aplicación de biocidas sintéticos, seguido de un procedimiento de limpieza mecánica para eliminar los restos de biopelículas. Sin embargo, los biocidas sintéticos pueden provocar efectos perjudiciales sobre las obras de arte como la decoloración o el debilitamiento de los materiales. Existen productos comerciales modernos desarrollados a partir de amonio cuaternario (QAC) como el Algophase y Preventol® RI 50, que a pesar de tener una toxicidad moderada presentan efectividad en el corto plazo y cuyo tratamiento repetitivo puede provocar la aparición de resistencia de los agentes biocionizadores tratados [2].

Adicionalmente, existen normativas europeas como el Reglamento (UE) 528/2012 que regulan el uso de biocidas, prohibiendo productos considerados peligrosos para el medio ambiente o para la salud humana. Este tipo de regulaciones ha restringido el número de biocidas segu-

ros y efectivos para realizar intervenciones [3].

Durante las últimas décadas, se han desarrollado estudios para explorar alternativas más sostenibles y menos nocivas como los biocidas naturales derivados de aceites esenciales y extractos de plantas. Los aceites esenciales extraídos de plantas aromáticas son conocidos tradicionalmente por sus propiedades antifúngicas, antimicrobianas, antibacterianas e insecticidas. Se trata de una mezcla compleja de compuestos orgánicos volátiles que pueden obtenerse de las plantas a través de hidrodestilación o destilación al vapor. Son biodegradables y no persisten en el medio ambiente ni se acumulan en los organismos vivos [2], [4].

Este artículo pretende identificar los principales aceites esenciales usados como biocidas en la conservación del patrimonio como así también determinar los métodos de caracterización y evaluación de su eficacia mediante la aplicación de técnicas analíticas.

2. ACEITES ESENCIALES USADOS COMO BIOCIDAS

Si bien existen numerosos aceites esenciales, su uso se ha probado principalmente con fines médicos. Sin embargo, en los últimos años, algunos científicos de la conservación han evaluado la posible utilidad de los aceites esenciales en el campo de la preservación del patrimonio. Es importante destacar que la capacidad biocida se ha probado principalmente *in vitro* en lugar de en bienes patrimoniales reales [5]. A continuación, se detalla una lista enunciativa de los aceites esenciales más estudiados en el ámbito del patrimonio.

TABLA 1
ACEITES ESENCIALES USADOS COMO BIOCIDAS

Aceite	Origen	Composición	Propiedades
Lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.)	Región mediterránea.	Monoterpenos oxigenados como linalol y acetato de linalilo	Efectos antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, cicatrizantes y repelentes [6].
Tomillo (<i>Thymus vulgaris</i>)	Región mediterránea.	Compuestos volátiles como el timol, carvacrol y el terpineno.	Antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes, relacionadas principalmente con el contenido de timol [7].
Hinojo (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.)	Región mediterránea.	Altos porcentajes de trans-anetol, fenchona, estragol, felandreno, limoneno y otros monoterpenos.	Biocidas frente a diversas bacterias y hongos, acción insecticida y también tiene acción repelente sobre varias especies de insectos, así como efectos antioxidantes [8].
Poleo (<i>Mentha pulegium</i> L.)	Región mediterránea oriental y áreas adyacentes de Europa, Asia y el norte de África.	Alto contenido de pulegona y mentona, acompañadas de otros monoterpenos como carvona	Antimicrobiana (antibacteriana y antifúngica), insecticida y repelente frente a diversas plagas de insectos y microorganismos [9].
Eucalipto (<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	Australia y Tasmania.	Alto contenido de 1,8-cineol (eucaliptol) junto con otros monoterpenos oxigenados.	Efectos antimicrobianos (antibacterianos y antifúngicos), antivirales, expectorantes, antiinflamatorios y como desinfectante y antiséptico del aire [10].
Albaca (<i>Ocimum basilicum</i> L.)	India y el sudeste asiático.	Eugenol, estragol, linalol, cineol, metileugenol.	El compuesto eugenol tiene propiedades antiácidas, antioxidantes, antivirales, insecticidas, entre otras [6].
Clavo (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Indonesia	Eugenol y acetato de eugenol.	Efectos antioxidantes y antimicrobianos (aplicaciones farmacéuticas, cosméticas y alimentarias) [7].
Pino (<i>Pinus sylvestris</i> L.)	Amplias zonas de Europa y Asia Septentrional.	Terpenos cíclicos como el α -pineno.	Desinfectantes y enmascarador de olor (utilizado en la industria de las pinturas) [11].
Árbol de té (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	Australia.	Alto contenido de terpinen-4-ol.	Antisépticas. Utilizado en afecciones dérmicas [11].

3. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA BIOCIDA

Las técnicas analíticas utilizadas para la caracterización y evaluación de la eficacia de los aceites esenciales como biocidas son: la Cromatografía de Gases acoplada a Espectroscopia de Masas (GC/MS), la Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) y la Microscopia electrónica de barrido (SEM).

3.1. Cromatografía de Gases acoplada a Espectroscopia de Masas (GC/MS)

Esta técnica permite separar e identificar los compuestos volátiles de los aceites esenciales, y si se acopla con espectrometría de masas (GC-MS) se pueden conocer cuáles son sus componentes principales y en qué proporción están. Esto sirve para caracterizar los principios activos responsables de la actividad antimicrobiana, antifúngica o insecticida. La técnica consiste en la comparación de espectros de masas desconocidos con los contenidos en una biblioteca MS de referencia [12]. La composición de los aceites esenciales está representada principalmente por terpenos, que generan espectros de masas muy similares. Por tal motivo, se requiere de un análisis adicional para su identificación: los índices de retención. El uso de índices de retención junto con la información estructural proporcionada por GC-MS está ampliamente aceptado y se utiliza habitualmente para confirmar la identificación de los compuestos [13].

La aplicación de la técnica consiste en varios pasos. En primer lugar, se debe preparar la muestra. Es importante destacar que los aceites esenciales son volátiles y complejos y por ende son ideales para el uso de la cromatografía de gases. Estos aceites se diluyen en un solvente orgánico volátil como puede ser la acetona o el hexano para evitar sobrecargar el sistema. Posteriormente, se realiza la separación por Cromatografía de Gases (GC). Se inyecta una pequeña cantidad (0.1-1 μ L) en el cromatógrafo, normalmente en modo split para no saturar la columna. Se utiliza una columna capilar de alta resolución con fase estacionaria apolar (como 5% fenil / 95% dimetilpolisiloxano) que separa eficientemente terpenos y compuestos oxigenados. Se emplea un gradiente de temperatura para separar compuestos desde los más volátiles hasta los menos volátiles. Finalmente, se realiza la detección e identificación por Espectrometría de Masas (MS). El efluente de la columna entra en el espectrómetro de masas, donde los compuestos son ionizados principalmente por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV. El espectrómetro separa los iones por su relación masa/carga. La identificación se realiza mediante la comparación con bibliotecas digitales o bases de datos (Fig.1). Además se calculan los índices de retención (comparando con una serie de n-alcenos) y se contrastan con valores de la literatura. La combinación de índices de retención y espectro de masas es clave para una identificación inequívoca, ya que compuestos diferentes pueden tener espectros similares.

RT: 17.61 Al: 1241 KI: 1244 Carvacrol, éter metílico
 CAS#: 6379-73-3 MF: C11H16O FW: 164 MSD LIB#: 1503
 CN: benceno, 2-metoxi-1-metil-4-(1-metiletil)-
 Sinónimos: anísol, 5-isopropil-2-metil-, 2-metoxi-p-cimol
 Origen: destilado de hierbas de tomillo Schilling

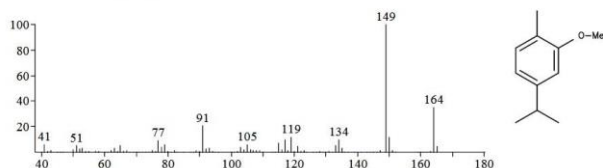


Fig.1. Espectro de Masas del carvacrol (acción antibacteriana), componente del aceite esencial de tomillo. Imagen: modificada de Adams [12].

3.2. Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía FTIR es una herramienta no destructiva que puede utilizarse con diferentes fines. Permite caracterizar los compuestos de los aceites esenciales [14], evaluar su eficacia biocida, ya que permite detectar cambios químicos en componentes celulares de microorganismos tras la exposición a estos compuestos [15], [16], comprobar la permanencia/residuos de los biocidas aplicados sobre los sustratos post tratamiento [2] y caracterizar la estabilidad de los componentes de los aceites esenciales en condiciones de fotooxidación [5]. En el estudio de Veneranda *et al.* [5] se analizaron muestras de timol, eugenol y cinamaldehído. Los tres compuestos se expusieron a diferentes condiciones de luz con el fin de evaluar su estabilidad en condiciones de fotooxidación. Se evaluaron las posibles transformaciones moleculares mediante análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (Fig. 2). Los espectros FTIR recogidos de las muestras envejecidas mostraron los mismos modos vibracionales de los compuestos frescos a excepción del cinamaldehído expuesto a luz UV, donde se observó un aumento de algunas bandas.

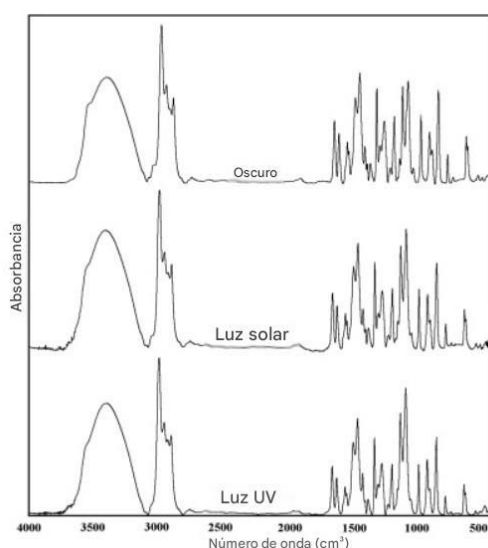


Fig.2. Comparación de espectros FTIR normalizados recolectados de soluciones de timol expuestas a la oscuridad, la luz solar y la luz ultravioleta. Imagen: modificada de Veneranda *et al.* [5].

Los aceites esenciales dañan microorganismos mediante diferentes mecanismos como la desnaturalización de las

proteínas, la alteración de las membranas celulares (lípidos), el daño a ácidos nucleicos y la interferencia con enzimas. FTIR detecta estos cambios analizando los grupos funcionales, siendo claves los grupos amida I y II (proteínas), C-H y C=O (lípidos), fosfatos y grupos C=O/N-H (ácidos nucleicos). Para ello, se toman muestras del cultivo microbiano antes y después del tratamiento con el aceite esencial. Se analizan en modo de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR), que es ideal para muestras sólidas/pastosas. Un espectro posterior al tratamiento que muestre cambios significativos en la intensidad, la forma o desplazamientos de estos picos en comparación con el control, evidencia el estrés químico y el daño estructural causado por el biocida. La eficacia se mide con la magnitud de estos cambios mediante el uso de técnicas multivariantes para ver cuánto se separan los espectros del control de los tratados. El porcentaje de separación/varianza explicada se toma como medida de la magnitud del efecto del biocida [15], [16].

También utilizando el ATR-FTIR, se puede caracterizar directamente la superficie tratada para detectar la huella espectral del aceite esencial y determinar la existencia de residuos post tratamiento [2]. Este análisis fue realizado por Macchia *et al.* [2] en sustratos simulados para determinar su permanencia. Se observó que los aceites esenciales considerados volátiles podían dejar residuos tras su aplicación (Fig. 3).

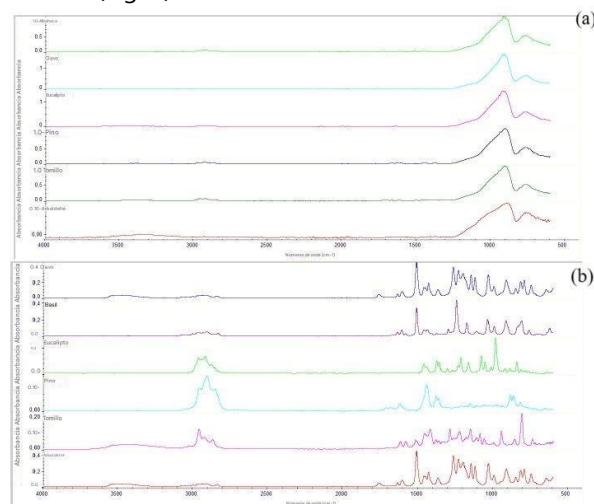


Fig.3. Espectro FTIR-ATR de residuos detectados de aceites esenciales (albahaca, clavo, eucalipto, pino, tomillo, árbol de té) sin la presencia de espesante (a) y con la presencia de espesante (b). Imagen: modificada de Macchia *et al.* [2].

3.3. Microscopia electrónica de barrido (SEM)

Permite observar la morfología de hongos, bacterias y algas adheridos al soporte, ver si las estructuras celulares aparecen colapsadas o dañadas tras el tratamiento y estudiar la relación entre microorganismo y poros/ granos del material. También permite evaluar si el aceite esencial o su vehículo dejan depósitos o modifican la porosidad superficial. A menudo se combina con microanálisis EDX para evaluar si el aceite esencial favorece la precipitación de sales, valorando así la compatibilidad del biocida con el material patrimonial [17].

4. CONCLUSIONES

Los aceites esenciales representan una alternativa prometedora y sostenible a los biocidas sintéticos en la conservación del patrimonio cultural, gracias a su composición rica en compuestos volátiles como terpenos y fenoles, que confieren propiedades antimicrobianas, antifúngicas e insecticidas sin generar residuos persistentes ni toxicidad ambiental significativa.

Técnicas analíticas como GC/MS, empleadas para la identificación composicional, y FTIR, utilizada para evaluar los cambios bioquímicos en los agentes biocolonizadores, analizar la estabilidad de los aceites y comprobar la eficacia biocida, se complementan con métodos de observación como SEM, que permite detectar posibles daños morfológicos en los soportes. En conjunto, estas técnicas no solo confirman la eficacia biocida de los tratamientos, sino que también garantizan su compatibilidad con los sustratos históricos. De esta manera, se destaca la necesidad de realizar análisis combinados para obtener unos resultados más precisos.

Sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer, es necesario avanzar en la investigación aplicada sobre bienes culturales reales y en condiciones ambientales específicas, como así también en el desarrollo de formulaciones estables y métodos de aplicación controlada.

REFERENCIAS

- [1] B. Paolino *et al.*, «Lavender essential oil for a contactless application for contemporary art conservation: a case study», *Herit. Sci.*, vol. 13, n.º 1, p. 8, feb. 2025, doi: 10.1038/s40494-025-01642-w.
- [2] A. Macchia *et al.*, «In-Situ Comparative Study of Eucalyptus, Basil, Cloves, Thyme, Pine Tree, and Tea Tree Essential Oil Biocide Efficacy», *Methods Protoc.*, vol. 5, n.º 3, p. 37, abr. 2022, doi: 10.3390/mps5030037.
- [3] A. P. Santo, O. A. Cuzman, T. Salvatici, B. Agostini, y B. Perito, «In situ long-term monitoring of microbial patinas on the external marble of Florence Cathedral after treatments with essential oils», *J. Cult. Herit.*, vol. 74, pp. 246-256, jul. 2025, doi: 10.1016/j.culher.2025.06.012.
- [4] M. Komar, N. Derese, K. Szymczak, P. Nowicka-Krawczyk, y B. Gutarowska, «Natural Plant Oils as Anti-Algae Biocides for Sustainable Application in Cultural Heritage Protection», *Sustainability*, vol. 17, n.º 15, p. 6996, ago. 2025, doi: 10.3390/su17156996.
- [5] M. Veneranda, L. Blanco-Zubiaguirre, G. Roselli, G. Di Girolami, K. Castro, y J. M. Madariaga, «Evaluating the exploitability of several essential oils constituents as a novel biological treatment against cultural heritage biocolonization», *Microchem. J.*, vol. 138, pp. 1-6, may 2018, doi: 10.1016/j.microc.2017.12.019.
- [6] M. Gomez Vanegas, «Evaluación de La eficacia de los extractos naturales de citronella (*Cymbopogon citratus*), albahaca (*Ocimum basilicum*) y lavanda (*Lavandula* spp.) como repelente natural contra mosquitos adultos de la especie *Aedes Aegypti*», Universidad Distrital Francisco José de Caldas, 2017. Accedido: 11 de febrero de 2026. [En línea]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11349/4815>
- [7] R. M. Popa, F. Fetea, y C. Socaciu, «ATR-FTIR-MIR Spectrometry and Pattern Recognition of Bioactive Volatiles in Oily versus Microencapsulated Food Supplements: Authenticity, Quality, and Stability», *Molecules*, vol. 26, n.º 16, p. 4837, ago. 2021, doi: 10.3390/molecules26164837.
- [8] N. Mimica-Dukić, S. Kujundžić, M. Soković, y M. Couladis, «Essential oil composition and antifungal activity of *Foeniculum vulgare* Mill. obtained by different distillation conditions», *Phytother. Res.*, vol. 17, n.º 4, pp. 368-371, abr. 2003, doi: 10.1002/ptr.1159.
- [9] P. M. Domingues y L. Santos, «Essential oil of pennyroyal (*Mentha pulegium*): Composition and applications as alternatives to pesticides—New tendencies», *Ind. Crops Prod.*, vol. 139, p. 111534, nov. 2019, doi: 10.1016/j.indcrop.2019.111534.
- [10] A. Chariguamán Coello, M. C. Montero Mora, C. A. Velastegui Freire, y L. E. Guerrero Naranjo, «Evaluación de los Compuestos Bioactivos y Aplicaciones Terapéuticas del Aceite Esencial de *Eucalyptus globulus*», *Sapiens Int. Multidiscip. J.*, vol. 2, n.º 2, pp. 1-11, mar. 2025, doi: 10.71068/4z7e3v21.
- [11] N. Bellotti, S. Bogdan, M. C. Deyá, D. B. Del Amo, y R. Romagnoli, «Evaluación de extractos vegetales como agentes antifúngicos para pinturas», presentado en III Congreso Iberoamericano y XI Jornada de Técnicas de Restauración y Conservación del Patrimonio (COBREICOPA) (La Plata, 2013), Argentina, 2013. Accedido: 11 de febrero de 2026. [En línea]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/44481>
- [12] R. P. Adams, *Identification of essential oil components by gas chromatography mass spectroscopy*. Carol Stream, Ill: Allured Publishing Corporation, 2007. [En línea]. Disponible en: https://diabloanalytical.com/ms/essential-oil-components-by-gcms/essential_oil_components_ebook.pdf
- [13] K. H. C. Başer y G. Buchbauer, Eds., *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. Boca Raton, Fla.: CRC Press/Taylor & Francis, 2010. [En línea]. Disponible en: <https://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/handbookofessentioaloil.pdf>
- [14] M. I. Morar, F. Fetea, A. M. Rotar, M. Nagy, y C. A. Semeniuc, «Characterization of essential oils extracted from different aromatic plants by FTIR spectroscopy», *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca Food Sci. Technol.*, vol. 74, n.º 1, p. 37, may 2017, doi: 10.15835/buasvmcn-fst:12634.
- [15] P. Naksang, S. Tongchitpakdee, K. Thumanu, M. J. Oruna-Concha, K. Niranjana, y C. Rachtanapun, «Assessment of Antimicrobial Activity, Mode of Action and Volatile Compounds of *Etlingera pavieana* Essential Oil», *Molecules*, vol. 25, n.º 14, p. 3245, jul. 2020, doi: 10.3390/molecules25143245.
- [16] X. Duan *et al.*, «Study of antimicrobial activity and mechanism of vapor-phase cinnamaldehyde for killing *Escherichia coli* based on fumigation method», *Front. Nutr.*, vol. 9, p. 1040152, oct. 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.1040152.
- [17] N. S. Saada, G. Abdel-Maksoud, M. S. Abd El-Aziz, y A. M. Youssef, «Evaluation and utilization of lemongrass oil nanoemulsion for disinfection of documentary heritage based on parchment», *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 29, p. 101839, oct. 2020, doi: 10.1016/j.bcab.2020.101839.



Macarena Belén Collazo Inglesini se graduó en Conservación Restauración de Bienes Culturales mención materiales inorgánicos por la Universidad de Barcelona en el año 2024. Ha realizado sus prácticas en el Museu Nacional d'Art de Catalunya (MNAC). Fue galardonada con el Premio Extraordinario de grado 2023-2024 y ha continuado sus estudios con el posgrado Experto en Tecnologías Avanzadas para la

Gestión y Documentación del Patrimonio Cultural por la UNED. Actualmente, cursa el Máster Diagnóstico del Estado de Conservación del Patrimonio Histórico por la UPO.

Recursos geoespaciales e Inteligencia Artificial aplicados a la conservación del patrimonio cultural frente al riesgo climático

David Díaz Jiménez

Resumen— En la actualidad, los Sistemas de Información Geográfica (SIG) se ha consolidado como una tecnología de creciente relevancia en múltiples ámbitos de la sociedad, al constituir una herramienta de gran utilidad para el análisis de patrones geoespaciales. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo ofrecer una aproximación general al papel que puede desempeñar esta tecnología en el análisis y monitoreo de los daños ocasionados por el cambio climático sobre monumentos y bienes culturales. Para ello, se analizan las principales líneas de aplicación de los SIG en este ámbito, las nuevas funcionalidades que ha incorporado el uso de Inteligencia Artificial (IA) y los retos que deberán afrontarse en el futuro para potenciar su eficacia en la conservación del patrimonio monumental. Los resultados indican que hay modelos SIG para evaluar peligro, exposición y vulnerabilidad, pero existe un vacío en la creación de modelos de resiliencia, y que los modelos de lenguaje de gran escala como chat GPT, presentan un gran potencial para automatizar la creación de archivos geoespaciales, pero también para generar errores de geolocalización.

Palabras Claves—Impacto del riesgo, Machine Learning, Peligro, Vulnerabilidad, Sistemas de Información Geográfica.

1. INTRODUCCIÓN

En un contexto de cambio climático, el incremento de las temperaturas, las sequías y la probabilidad de lluvias extremas influye directamente sobre numerosos ámbitos de la sociedad contemporánea [1], [2]. Desde el ámbito de la investigación, esto ha supuesto un interés creciente en el desarrollo de estudios de riesgo climático aplicados a diferentes disciplinas, entre ellas la conservación de los recursos patrimoniales [3], [4], [5].

Desde principios de los años 90, con el surgimiento de la carta del Rischio, los SIG han permitido integrar de forma eficiente múltiples variables espaciales, lo que los ha convertido en herramientas ampliamente usadas para el análisis del riesgo. Recientemente, la incorporación de la IA en el ámbito de los SIG ha impulsado avances significativos. La democratización de los Modelos de Lenguaje de Gran Escala (Large Language Models en inglés, LLM), como [ChatGPT](#), [Deepseek](#) y [Claude](#), ha ampliado de manera revolucionaria las posibilidades que la IA ofrece a los profesionales que trabajan con SIG. Paralelamente, los avances en el uso de machine learning y Deep learning han revolucionado las posibilidades que ofrece el análisis de imágenes satelitales, la optimización de procesos de clasificación, la clusterización de áreas de estudio y la toma de decisiones informadas.

En este contexto, este artículo tiene como doble objetivo:

1) Exponer los principales riesgos climáticos y presentar los modelos conceptuales que subyacen en los SIG empleados para modelar escenarios de riesgo climático.

2) Reflexionar acerca de las posibilidades que ofrece la incorporación de las herramientas de Inteligencia Artificial para ampliar las capacidades de estos modelos SIG. En concreto se revisa el potencial de los modelos LLM y los algoritmos de aprendizaje automático aplicados a imágenes satelitales de alta resolución (VHR) y multiespectrales como herramientas para levantar cartografía de riesgo más precisa, optimizar la toma de decisiones y mejorar la resiliencia de los entornos patrimoniales.

2. IMPACTO DEL RIESGO CLIMÁTICO EN PATRIMONIO CULTURAL

Los principales impactos del cambio climático están asociados al incremento de las altas temperaturas y los cambios en los patrones de precipitaciones.

Los efectos de las altas temperaturas sobre el patrimonio cultural incluyen el incremento del riesgo de incendios en muchos complejos arqueológicos ubicados en entornos naturales y la desaparición de determinadas especies vegetales y animales, que pueden condicionar las formas de vida tradicionales de muchos paisajes culturales [6]. El yacimiento de Las medulas, arrasado por un incendio forestal en el verano del 2025, o el Parque Nacional de Doñana, donde la combinación de altas temperaturas, sequías prolongadas y una gestión inadecuada de los recursos hídricos provocó la desecación de la mayor laguna del parque [7], son dos ejemplos claros de Bienes Declarados Patrimonio Mundial afectados por los incrementos de temperatura.

En contextos urbanos, las altas temperaturas favorecen la proliferación de plagas de insectos que pueden afectar a

inmuebles históricos, e incrementan los consumos energéticos de los museos para mantener en condiciones óptimas los espacios habilitados como depósitos.

Finalmente, los procesos de restauración también se ven afectados. La puesta en obra de revestimientos es un ejemplo de cómo el estrés térmico durante el secado puede provocar la aparición de microfisuras u otras problemáticas.

Paralelamente, los cambios esperados en los patrones de precipitaciones intensas, aunque presentan un mayor grado de incertidumbre, también generan importantes impactos sobre el patrimonio cultural. A escala territorial las lluvias extremas pueden favorecer el desarrollo de inundaciones y grandes destrozos [6]. La Dana de Valencia del año 2024, es un claro ejemplo de ello.

En una escala de magnitud mucho menor, en edificios y áreas de almacenamiento de colecciones las filtraciones asociadas a lluvias extremas pueden afectar a los bienes muebles custodiados si no cuentan con una protección adecuada. Un ejemplo de esta situación tan habitual, la encontramos en el Museo de Bellas Artes de Sevilla, donde en noviembre de 2025 el paso de una intensa borrasca ocasionó inundaciones en la ciudad y la entrada de agua al edificio, poniendo en riesgo la integridad de las obras allí conservadas [8].

En los recursos arqueológicos, la acción directa del agua puede dañar estructuras y comprometer la integridad de aquellas que debido a su estado de conservación presentan una mayor vulnerabilidad. Ejemplos como la Mezquita-Catedral de Córdoba muestran como implementar medidas de conservación y mantenimientos tiene el potencial de disminuir los daños asociados a peligros climáticos. En este caso el correcto funcionamiento del sistema de drenaje, basado en el uso de canalones y cubiertas inclinadas, permite evacuar eficazmente el agua de lluvia durante episodios de precipitaciones intensas, evitando así la acumulación hídrica y la consiguiente afectación estructural del monumento [9].



Fig. 1. Efectos de eventos climáticos extremos. A) Lluvias extremas en la Mezquita-Catedral de Córdoba: B) Sequías en Doñana: C) Lluvias torrenciales en el Museo de Bellas Artes de Sevilla.

3. Riesgo climático y SIG: modelado de peligro, exposición, vulnerabilidad y

riesgo

Aunque las variables de riesgo cambian según el investigador, la mayoría de los modelos SIG se basan en el esquema de peligro, exposición y vulnerabilidad [10]. Esta estructura, que se detalla en los siguientes apartados, sustenta los principales enfoques actuales de modelización del riesgo y optimiza el uso de los recursos geoespaciales disponibles en diferentes Infraestructuras de Datos Espaciales.

3.1. Peligro climático

El peligro se define como la posibilidad de ocurrencia de que sucesos físicos de origen natural o humano que puedan generar impactos adversos [11]. Entre los principales peligros climáticos modelados en SIG se encuentran las olas de calor, las tormentas intensas, el aumento del nivel del mar y las sequías.

Para cartografiar el potencial de daño asociado a las variables de peligrosidad, los autores consideran principalmente la magnitud del peligro, que hace referencia a la intensidad o severidad del fenómeno (por ejemplo, el incremento térmico registrado durante una ola de calor), y la probabilidad, entendida como la frecuencia con la que dicho fenómeno puede ocurrir en un contexto espacial y temporal específico [12].

En relación con el estudio del riesgo climático, el principal desafío radica en la necesidad de registrar también los cambios y tendencias futuras en los peligros analizados. Esto se traduce en el empleo de modelos SIG dinámicos en los que cartografiar la situación actual facilita la evaluación de del riesgo presente [13]; usar reanálisis climáticos permite identificar tendencias históricas y eventos pasados [14]; y emplear proyecciones climáticas permite anticipar futuros escenarios de riesgo [15].

3.2. Exposición

La exposición se ha modelado principalmente en SIG a partir de las coordenadas de los monumentos, sitios históricos u objetos culturales. Su ubicación en lugares que podrían ser afectados por peligros climáticos determina su exposición. Ejemplos de bienes expuestos serían un sitio arqueológico cerca de la costa en la que se espera un incremento del nivel del mar o una iglesia en una zona propensa a inundaciones. En Andalucía, la evaluación de la exposición puede realizarse mediante el uso de los datos descargables proporcionados por el Instituto Andaluz de Patrimonio Histórico (IAPH), donde es posible acceder a información geoespacial relativa a diversas tipologías patrimoniales a través de su [Infraestructura de Datos Espaciales](#). Entre estos recursos se incluyen inventarios de bienes protegidos, cartografía de fosas, bienes inscritos en la lista del Patrimonio Mundial y otros conjuntos de datos relevantes para el análisis y la gestión del patrimonio cultural. Actualmente en España cada comunidad au-

tónoma dispone de sus propias bases de datos geoespaciales, esto supone un reto para la realización de estudios a escala nacional.

3.3. Vulnerabilidad

La vulnerabilidad del patrimonio cultural se refiere al grado de propensión de un bien cultural a sufrir daños frente a peligros externos [11]. Esta vulnerabilidad está determinada fundamentalmente por dos componentes: la sensibilidad y, en el caso del riesgo climático, la capacidad de adaptación del Bien Cultural. La sensibilidad describe el nivel de susceptibilidad o fragilidad del patrimonio ante los impactos potenciales, mientras que la resiliencia se define como la capacidad del bien para adaptarse y recuperarse rápidamente tras un evento adverso.

En este sentido, un bien patrimonial será más vulnerable cuanto mayor sea su fragilidad estructural y menor sea la existencia de medidas de protección, adaptación o recuperación.

Existen modelos para el cartografiado y modelado SIG de la susceptibilidad que consideran entre otras variables la materialidad, el estado de conservación, la disponibilidad de recursos para su protección, el grado de participación comunitaria y los niveles de protección legal. De este modo, los modelos SIG existentes reconocen que las diferencias en las estrategias de cuidado y preservación del patrimonio según el contexto territorial influyen de manera directa en su nivel de vulnerabilidad [6].

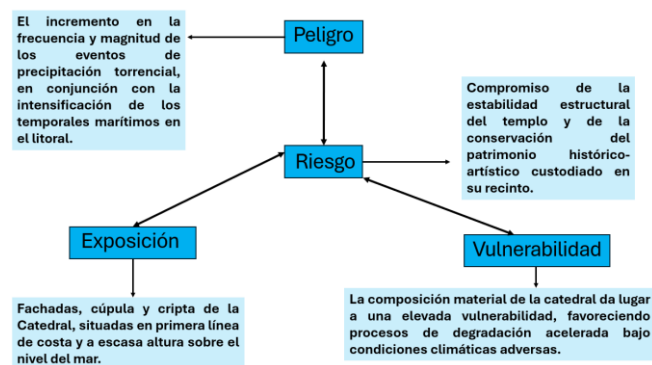
A pesar de ello, todavía existe un gran vacío respecto a la existencia de bases de datos territoriales con datos de susceptibilidad. Este vacío es aún más severo en lo que concierne a los datos de resiliencia, donde hay una gran ausencia de modelos metodológicos. Este es hoy en día uno de los aspectos más desatendidos en el ámbito de los SIG aplicados al patrimonio cultural, en gran medida debido a la dificultad inherente al tratamiento, análisis y cartografiado de grandes volúmenes de información, que hasta ahora se ha tendido a almacenar en forma de informes y reportes.

3.4. Impacto del Riesgo

El riesgo climático se materializa cuando confluyen los tres componentes fundamentales analizados previamente: el peligro, la exposición y la vulnerabilidad [1]. La forma en la que se materializa y el grado de los daños provocados definen el impacto del riesgo. Actualmente los investigadores recurren principalmente a técnicas de análisis multicriterio, que permiten ponderar el peso de las variables, para el modelado del riesgo en SIG.

En relación con el modelado del impacto del riesgo en SIG, cabe señalar que los estudios climáticos presentan un alto grado de incertidumbre, dado que los datos de peligrosidad futura se basan en modelos estadísticos y no constituyen certezas absolutas sobre la ocurrencia de los fenómenos, por lo que las tendencias pueden variar.

Para afrontar esta incertidumbre, diferentes autores han optado por utilizar cadenas de impacto, herramientas que,



si bien no son propias del ámbito de los SIG, permiten establecer relaciones estructuradas entre causas y consecuencias, así como priorizar de manera eficiente las intervenciones de mitigación y adaptación climática [16].

La Figura 2 ilustra un ejemplo sencillo del uso de estas herramientas con la Catedral de Cádiz como ejemplo hipotético. La figura muestra como la combinación del aumento de precipitaciones y temporales marítimos, junto con el alto grado de exposición de la Catedral, debido a su ubicación, y la vulnerabilidad de las rocas empleadas en su construcción, indica niveles altos de impacto del riesgo, que podrían comprometer la estabilidad del edificio ante la ocurrencia de una emergencia.

Fig. 2. Relación entre las diferentes variables de riesgo utilizando como ejemplo la Catedral de Cádiz.

4. NUEVOS ENFOQUES Y TENDENCIAS EN EL USO COMBINADO DE IA Y SIG

4.1. Large Language Models (LLM)

Los LLM se entrenan a partir de grandes volúmenes de datos textuales con el fin de comprender y generar lenguaje humano de manera coherente. Gracias a ello, son capaces de desempeñar diversas tareas, tales como la redacción de textos, la traducción automática, la respuesta a preguntas y la generación de contenidos complejos. Su funcionamiento se basa en arquitecturas de aprendizaje profundo, que les permiten identificar patrones lingüísticos, relacionar conceptos y producir respuestas contextualmente relevantes [17].

En el contexto de los SIG, los prompts presentan un gran potencial para impulsar la democratización en el uso de los recursos geoespaciales. Mediante el uso de prompts herramientas como Gemini permiten solicitar la creación de cartografía descargable en formato HTML para su consulta como cartografía; o en formato shapefile o GeoJSON, para su apertura en un SIG sin necesidad de tener conocimientos sobre como elaborar capas vectoriales ni modificar simbología.

No obstante, el uso de LLM sigue presentando limitaciones, especialmente relacionadas con la fiabilidad de los resultados obtenidos. La figura 3 muestra los resultados obtenidos en Gemini mediante el uso del prompt *“crea un GeoJSON con los diez monumentos más visitados de Se-*

villa”. Los resultados de esta pequeña prueba indican que la IA identificó correctamente la petición solicitada, y generó el archivo solicitado, pero georreferenció incorrectamente 2 de ellos, colocando el Archivo de Indias y La Giralda a más de 54 metros de su ubicación real. Si bien la fiabilidad de los datos obtenidos requiere de estudios más detallados, el estudio realizado parece indicar la necesidad de dar las coordenadas de los monumentos a incluir.

A pesar de los errores de ubicación, el uso de prompts en IA para la elaboración de archivos SIG facilita y agiliza la creación de cartografía. Superadas las limitaciones observadas, el empleo de este tipo de herramientas podría convertirse en un recurso altamente empleado para la elaboración de cartografía SIG por profesionales en patrimonio, que no necesariamente tienen una sólida formación en el uso de SIG.

Paralelamente, su uso impulsa a los especialistas en SIG en la ejecución de código en Python para automatizar tareas y personalizar flujos de trabajo.



Fig. 3. Archivo obtenido tras la consulta del prompt “*crea un GeoJSON con los diez monumentos más visitados de Sevilla*” en Gemini

4.2. Machine Learning (ML) y Deep Learning

El ML, una subdisciplina de la inteligencia artificial, permite a los sistemas aprender patrones a partir de datos y mejorar su desempeño. En los SIG, el ML resulta fundamental para el análisis de grandes volúmenes de datos espaciales. Presenta un gran potencial para clasificar imágenes satelitales, identificando distintos tipos de cobertura del suelo, como vegetación o áreas urbanas, y para detectar cambios en el uso del terreno, lo que es útil para el seguimiento de fenómenos como la deforestación. Además, permite modelar riesgos geoespaciales, estimando la vulnerabilidad de áreas frente a desastres naturales como inundaciones, realizar interpolaciones de datos para predecir variables como temperatura o calidad del aire en zonas sin mediciones directas, y optimizar rutas y procesos logísticos, reduciendo distancias y tiempos en la gestión de infraestructuras y servicios urbanos [18].

En el contexto de los SIG, el ML se clasifica en tres enfoques principales: el aprendizaje supervisado, en el que los modelos se entrenan con datos previamente etiquetados para clasificar nuevos datos, útil por ejemplo en la categorización de imágenes satelitales; el aprendizaje no supervisado, que identifica patrones o agrupa datos similares sin necesidad de etiquetas, empleándose en tareas como la segmentación de áreas homogéneas; y el aprendizaje por refuerzo, donde el modelo aprende mediante prueba y error, recibiendo recompensas o penalizaciones según sus acciones, aplicable en la optimización de rutas y procesos [19].

Recientemente, un mayor uso de herramientas como [Google Colab](#) ha modificado por completo el uso de ML en SIG. Esta plataforma permite desarrollar y ejecutar código en Python directamente desde el navegador, sin configuraciones locales, y ofrece ventajas como la gestión eficiente de dependencias, integración con Google Drive, compatibilidad multiplataforma, acceso a recursos avanzados como GPU y bibliotecas preinstaladas para análisis de datos y aprendizaje automático, muchas de ellas útiles en el análisis de cartografía.

El Deep Learning constituye una subdisciplina del Machine Learning basada en el uso de redes neuronales profundas para el análisis y la extracción de información compleja a partir de grandes volúmenes de datos. A diferencia de otros enfoques, no requiere la definición manual de las características relevantes, ya que el propio modelo es capaz de aprenderlas de manera jerárquica. En el ámbito de los SIG, destaca por su capacidad para identificar automáticamente patrones espaciales. Por ejemplo, en el análisis de imágenes satelitales, permite reconocer elementos como carreteras, edificaciones, masas de agua o zonas verdes [20].

Entre sus principales aplicaciones en SIG se encuentran la clasificación de imágenes satelitales, que permite diferenciar distintos tipos de uso del suelo (urbano, agrícola o forestal); la detección de cambios, como la expansión urbana o la deforestación; la delimitación precisa de elementos geográficos, como edificios o cuerpos de agua; y el modelado de riesgos, facilitando la identificación de áreas vulnerables frente a desastres naturales [20].

En relación con su implementación, una de las herramientas más destacadas en el ámbito de los SIG es [Deepness](#), un complemento avanzado para QGIS que permite integrar modelos de Deep Learning en proyectos geoespaciales. Entre sus principales funcionalidades se incluyen la segmentación de imágenes mediante modelos preentrenados, la clasificación de píxeles u objetos en distintas categorías, la detección y localización de elementos específicos (como edificios o árboles) y el análisis de series temporales para la identificación de cambios a lo largo del tiempo. Asimismo, incorpora modelos de segmentación, que permiten dividir una imagen en diferentes clases temáticas (por ejemplo, áreas urbanas o masas de agua), y

modelos de detección de objetos entre otros, orientados a la identificación y localización precisa de elementos concretos. Estas capacidades resultan especialmente útiles en tareas como el monitoreo de infraestructuras o la gestión de recursos naturales.

A pesar de sus beneficios, la aplicación del ML y Deep learning en SIG enfrenta desafíos importantes, como el alto coste computacional para procesar grandes volúmenes de datos o imágenes de alta resolución; y la complejidad en la interpretación de resultados, que puede reducir la utilidad práctica de los modelos para profesionales del ámbito geoespacial. Además, los modelos pueden presentar dificultades de generalización, ya que aquellos entrenados en una región específica no siempre ofrecen buenos resultados en otras con características diferentes (climáticas, vegetales o urbanísticas) [21], [22].

5. CONCLUSIONES

Este estudio analiza las posibilidades que el uso de SIG e Inteligencia Artificial ofrecen para mejorar la evaluación del riesgo climático en el patrimonio cultural.

Los resultados muestran que la mayoría de los modelos SIG desarrollados modelan el riesgo a partir del esquema de peligro, exposición y vulnerabilidad y que aunque la resiliencia y el impacto del riesgo son aspectos claves del riesgo climático, todavía existe un vacío en la representación SIG de estas variables. En este sentido la mejora en el futuro de estos modelos SIG depende en gran medida de la capacidad de disponer de bases de datos de vulnerabilidad y resiliencia del patrimonio cultural.

La incorporación de la Inteligencia Artificial permite el levantamiento rápido de grandes bases de datos geoespaciales, facilitando la automatización de procesos y el análisis avanzado de información geoespacial. No obstante, las pruebas presentadas en este trabajo corroboran que tecnologías como los MLL presentan aún grandes limitaciones relativas a la fiabilidad de los datos aportados. Paralelamente, el uso de machine learning y deep learning, pese a su potencial, implica desafíos como el coste computacional y la complejidad en la interpretación y validación de resultados.

A pesar de estas limitaciones, la integración de SIG e IA se perfila como una vía prometedora para mejorar el cartografiado del peligro climático y reforzar la resiliencia del patrimonio cultural frente al cambio climático.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha podido realizarse gracias a la integración de mi labor como Titulado Superior de Apoyo a la Investigación al proyecto "La integración de Recursos Satélites, Sistemas de Información Geográfica y Evaluación Social para minimizar el impacto del Cambio Climático en Centros Históricos" (PPI2404, Plan Propio de la Universidad Pablo de Olavide). El autor expresa su más sincero agra-

decimiento a la Dra. Mónica Moreno Falcón por su invaluable disposición, asesoría técnica y constantes orientaciones durante el desarrollo del presente estudio.

REFERENCIAS

- [1] Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). (n.d.). IPCC WGI Interactive Atlas. Interactive-Atlas.Ipcc.Ch. Retrieved February 17, 2026, from <https://interactive-atlas.ipcc.ch/>
- [2] Castro-Díez, Y., Esteban-Parra, M.J., Staudt, M. & Gámiz-Fortis, S.R. (2007). Cambios climáticos observados en la temperatura y la precipitación en Andalucía, en el contexto de la Península Ibérica y hemisférico. In Consejería de Medio Ambiente de la Junta de Andalucía (Ed.), *El cambio climático en Andalucía: evolución y consecuencias medioambientales* (pp. 55–77).
- [3] López-Romero, E., Asins Velis, S., Díez Herrero, A., & Sastre Prats, I. 2024. *Patrimonio cultural en riesgo. Retos de adaptación al cambio climático*. Editorial CSIC.
- [4] Cantú Martínez, P. (2026). Cambio climático e implicaciones en la conservación del patrimonio cultural. *Espacio Abierto*, 35(2), 151-164.
- [5] García Martínez, E. (2025). Assessment of the impact of climate change on archaeological sites: state of play. *Conservar Patrimonio*, 50, 53–63. <https://doi.org/10.14568/cp34089>
- [6] ICOMOS Climate Change and Cultural Heritage Working Group. (2019). The Future of Our Pasts: Engaging Cultural Heritage in Climate Action. ICOMOS. <https://civvihi.comos.org/wp-content/uploads/Future-of-Our-Pasts-Report-min.pdf>
- [7] Efe. (2022, September 3). *La laguna más grande de Doñana se seca por la sequía y la sobreexplotación*. El imparcial.Es <https://www.elimparcial.es/noticia/242569/sociedad/la-laguna-mas-grande-de-donana-se-seca-por-la-sequia-y-la-sobreexplotacion.html>
- [8] Rubio, C. (2025, October 30). *La Tromba de Agua Anega La Sala de Los Murillos Del Museo de Bellas Artes de Sevilla*. Abc.Es <https://www.abc.es/sevilla/ciudad/tromba-agua-anega-sala-murillos-museo-bellas-20251029233056-nts.html>
- [9] Mediavilla, L. (2025, November 16). *El sistema milenario de la Mezquita-Catedral de Córdoba que despejó a la borrasca Claudia*. Abc.Es. <https://www.abc.es/espana/andalucia/cordoba/sistema-milenario-mezquitacatedral-cordoba-despejo-borrasca-claudia-20251116131241-nts.html>
- [10] Moreno, M., Ortiz, R., Cagigas-Muñoz, D., Becerra, J., Martín, J. M., Prieto, A. J., Garrido-Vizueté, M. A., Macías-Bernal, J. M., Chávez, M. J., & Ortiz, P. (2022). ART-RISK 3.0 a fuzzy-based platform that combine GIS and expert assessments for conservation strategies in cultural heritage. *Journal of Cultural Heritage*, 55(4), 263–276. <https://doi.org/10.1016/j.culher.2022.03.012>
- [11] IPCC, 2018: Anexo I: Glosario [Matthews J.B.R. (ed.)]. En: *Calentamiento global de 1,5 °C, Informe especial del IPCC sobre los impactos del calentamiento global de 1,5 °C con respecto a los niveles preindustriales y las trayectorias correspondientes que deberían seguir las emisiones mundiales de gases de efecto invernadero, en el contexto del reforzamiento de la respuesta mundial a la amenaza del cambio climático, el desarrollo sostenible y los esfuerzos por erradicar la pobreza* [Masson-Delmotte V., P. Zhai, H.-O. Pörtner, D. Roberts, J. Skea, P.R. Shukla, A. Pirani, W. Moufouma-Okia, C. Péan, R. Pidcock, S. Connors, J.B.R. Matthews, Y. Chen, X. Zhou, M.I. Gomis, E. Lonnoy, T. Maycock, M. Tignor y T. Waterfield (eds.)].
- [12] Moreno Falcón, M. (2023). *Nuevas tecnologías geoespaciales aplicadas a la gestión de riesgos en entornos patrimoniales: la*

preservación de fortificaciones de tapia mediante teledetección, índices de vulnerabilidad y sistemas de información geográfica. [Universidad Pablo de Olavide]. <http://hdl.handle.net/10433/16695>

- [13] Harkin, D., Davies, M., Hyslop, E., Fluck, H., Wiggins, M., Merritt, O., Barker, L., Deery, M., McNeary, R., & Westley, K. (2020). Impacts of climate change on cultural heritage. *Impacts of Climate Change on Cultural Heritage. MCCIP Science Review*, 616–641. <https://doi.org/10.14465/2020.arc26.che>
- [14] García-Barrón, L., García-Cuadri, M. R., & García-Cuadri, L. A. (2024). Efectos de la meteorología extrema en Sevilla durante el siglo XVIII: mecanismos de defensa ante sequías e inundaciones del Guadalquivir. *Revista de Estudios Andaluces*, (48), 49–66. <https://doi.org/10.12795/rea.2024.i48.03>
- [15] Perez-Alvaro, E. (2016). Climate change and underwater cultural heritage: Impacts and challenges. *Journal of Cultural Heritage*, 21, 842–848. <https://doi.org/10.1016/j.culher.2016.03.006>
- [16] International Organization for Standardization (ISO). (n.d.). ISO 14091:2021(en), *Adaptation to climate change — Guidelines on vulnerability, impacts and risk assessment*. Retrieved January 30, 2026, from <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14091:ed-1:v1:en>
- [17] Mienye, I. D., Jere, N., Obaido, G., Ogunraku, O. O., Esenogho, E., & Modisane, C. (2025). Large language models: an overview of foundational architectures, recent trends, and a new taxonomy. *Discover Applied Sciences* 2025 7:9, 7(9), 1027-. <https://doi.org/10.1007/s42452-025-07668-w>
- [18] Zambrano Solís, M. J. (2024). La Revolución de la Inteligencia Artificial en los Sistemas de Información Geográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(5), 10196–10217. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14405
- [19] Belgiu, M., & Drăgu, L. (2016). Random forest in remote sensing: A review of applications and future directions. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 114, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.isprsjprs.2016.01.011>
- [20] Zhu, X. X., Tuia, D., Mou, L., Xia, G.-S., Zhang, L., Xu, F., & Fraundorfer, F. (2017). Deep Learning in Remote Sensing: A Comprehensive Review and List of Resources. *IEEE Geoscience and Remote Sensing Magazine*, 5(4), 8–36. <https://doi.org/10.1109/MGRS.2017.2762307>
- [21] Han, W., Zhang, X., Wang, Y., Wang, L., Huang, X., Li, J., Wang, S., Chen, W., Li, X., Feng, R., Fan, R., Zhang, X., & Wang, Y. (2023). A survey of machine learning and deep learning in remote sensing of geological environment: Challenges, advances, and opportunities. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 202, 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.isprsjprs.2023.05.032>
- [22] Ma, L., Liu, Y., Zhang, X., Ye, Y., Yin, G., & Johnson, B. A. (2019). Deep learning in remote sensing applications: A meta-analysis and review. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 152, 166–177. <https://doi.org/10.1016/j.isprsjprs.2019.04.015>

de Apoyo a la Investigación asociado el proyecto “La integración de Recursos Satélites, Sistemas de Información Geográfica y Evaluación Social para minimizar el impacto del Cambio Climático en Centros Históricos”. Con referencia PPI2404.



Recubrimientos autolimpiantes con acción biocida: nanopartículas para la conservación del patrimonio pétreo

Isabel Rodríguez Martín

Resumen— El biodeterioro del patrimonio pétreo y la creciente necesidad de tratamientos sostenibles han impulsado el interés por los recubrimientos biocidas basados en nanopartículas. Este trabajo revisa el empleo de materiales como TiO_2 , ZnO, plata, cobre y wollastonita en superficies pétreas, destacando sus propiedades fotocatalíticas, autolimpiantes y antimicrobianas. Los resultados evidencian una reducción significativa de las colonizaciones biológicas y una adecuada compatibilidad con los soportes pétreos, especialmente en formulaciones con TiO_2 y nanocales. Sin embargo, se pone de manifiesto la existencia de un vacío bibliográfico en relación a la evaluación de su durabilidad y eficacia en condiciones reales de exposición.

Palabras Claves— Antifouling, autolimpieza, biodeterioro, fotocatalisis, nanopartículas, patrimonio, piedra, TiO_2

1. INTRODUCCIÓN

El patrimonio cultural pétreo, especialmente el inmueble, se encuentra expuesto a múltiples agentes de deterioro, entre los que destaca el biodeterioro, responsable de provocar daños físicos y químicos, así como alteraciones estéticas en superficies arquitectónicas y objetos históricos. Esta problemática se ve agravada por los efectos cada vez más impredecibles del cambio climático, lo que plantea la necesidad urgente de desarrollar estrategias de conservación más eficaces, sostenibles y de larga duración[1]. En este contexto, los avances de la nanotecnología han ampliado significativamente el abanico de soluciones disponibles para profesionales de la conservación y la microbiología, permitiendo abordar de manera integral la limpieza, consolidación y protección de bienes culturales.[2] Entre estas soluciones, destacan los recubrimientos basados en nanopartículas inorgánicas con propiedades autolimpiantes, fotocatalíticas, hidrofóbicas y *antifouling*, aplicados sobre sustratos pétreos mediante dispersiones acuosas o solventes, o integrados en matrices poliméricas o inorgánicas, que prometen mantener durante más tiempo y con menor coste los monumentos libres de suciedad y colonizaciones biológicas. [3]

Estos tratamientos modifican la rugosidad superficial sin alterar la morfología del sustrato, generando superficies superhidrofóbicas que repelen agua y partículas contaminantes.[1], [2] La incorporación de óxidos metálicos nanométricos, como el TiO_2 , entre otros, ha mostrado una eficacia significativa en la inhibición del crecimiento microbiano y la formación de biofilms, [2], [4] presentando numerosas ventajas frente a productos biocidas clásicos altamente tóxicos como el Biotin T© o Preventol© que además tienden a modificar cromáticamente la piedra [4]. No obstante, a pesar de los resultados prometedores ob-

tenidos en entornos controlados, la evaluación en condiciones reales y el seguimiento sistemático de su eficacia son etapas críticas para su implementación efectiva. En este sentido, la colaboración activa con conservadores y otros actores del ámbito patrimonial resulta esencial para optimizar estas tecnologías, asegurar su viabilidad práctica y maximizar su impacto en la preservación a largo plazo de bienes culturales.

2. RECUBRIMIENTOS AUTOLIMPIANTES BIOCIDAS

2.1. Fundamentos: propiedades fotocatalíticas del TiO_2

El dióxido de titanio (TiO_2), en su forma nanométrica, se utiliza ampliamente en tratamientos de conservación de piedra debido a su actividad fotocatalítica. Esta propiedad se activa bajo radiación ultravioleta (UV), que promueve electrones desde la banda de valencia a la banda de conducción del semiconductor, generando pares electrón-hueco (e^-/h^+). Estos portadores de carga interactúan con el oxígeno y el agua adsorbidos en la superficie, generando especies reactivas de oxígeno (ROS), como radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y aniones superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), responsables de la oxidación de compuestos orgánicos.[6], [7]

Este mecanismo permite degradar contaminantes atmosféricos y residuos orgánicos depositados sobre los materiales pétreos (Fig.1.). Como resultado, las superficies tratadas pueden adquirir propiedades autolimpiantes y antimicrobianas, contribuyendo a su preservación sin alterar significativamente su morfología o propiedades físicas.

Además, bajo ciertas condiciones, el TiO_2 puede inducir superhidrofilicidad, reduciendo el ángulo de contacto con el agua y favoreciendo que los líquidos deslicen sobre la superficie pétreo. Este efecto facilita la eliminación de partículas, suciedad y microorganismos mediante el arrastre mecánico del agua, [2], [8].

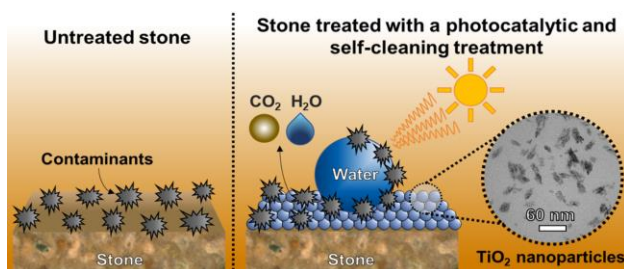


Fig. 1. Representación esquemática de la contaminación de superficies pétreas por contaminantes y de las propiedades fotocatalíticas y autolimpiantes de las superficies tratadas con nanopartículas de TiO_2 , junto con una imagen TEM de los nanocristales [2]

Es importante señalar que el comportamiento fotocatalítico del TiO_2 depende de factores como su fase cristalina (anatasa, rutilo o brookita), área superficial específica, el método de aplicación, y las características del sustrato tratado [4] [2], [6], [8]. Entre ellas, la fase anatasa presenta el mayor rendimiento fotocatalítico y puede activarse mediante luz ultravioleta, generando agentes oxidantes (especies reactivas de oxígeno, ROS) que aceleran el proceso de oxidación de las células microbianas [4]. Por último, señalar que no todos los microorganismos reaccionan del mismo modo: las propiedades estructurales como la complejidad y el grosor de la envoltura celular, influyen en su reacción frente a la fotocatálisis con TiO_2 . En particular, los hongos suelen ser menos susceptibles a la inactivación fotocatalítica que las bacterias y los virus, debido a su mayor complejidad estructural. [6]

2.2. Metodología de aplicación y resultados

Los tratamientos con nano- TiO_2 incluyen dispersiones en distintos disolventes, ya sea medio acuoso, alcoholes, o disolventes orgánicos. Su aplicación se realiza mediante pulverización o con pincel directamente sobre la superficie pétre. [5], [6]. No obstante, se ha señalado que las nanopartículas pueden ser fácilmente eliminadas por la lluvia debido a su pobre adhesión, lo que reduce la eficacia del tratamiento. Son variadas las soluciones propuestas para fijar las partículas; ortosilicato de tetraetilo, silanos, polisiloxanos [3] y matrices poliméricas o acrílicas. Sin embargo, es difícil determinar la concentración adecuada de nanopartículas en estos componentes [2]. Cabe señalar, además, que la inclusión de resinas orgánicas y otros materiales filmicos puede presentar incompatibilidades con el soporte pétreo, llegando a modificar su permeabilidad e incluso su aspecto.

Los resultados observados, tanto en laboratorio como *in situ* son de una gran viabilidad. Mientras que, en los ensayos de autolimpieza realizados en laboratorio con azul de metileno, los resultados han sido relativamente positivos, especialmente sobre piedras porosas, los ensayos de *antifouling* realizados en cámaras de crecimiento acelerado fueron negativos, viéndose las capacidades de *antifouling* reducidas particularmente en piedras rugosas y porosas, en las que el recubrimiento no es homogéneo y presenta craqueladuras [8].

Por otro lado, en los ensayos realizados a la intemperie sobre caliza y mármol, la inhibición de crecimiento de

hongos tras el tratamiento ha sido altamente efectiva [6]. Illies et al. [7] concluyeron que la aplicación de nano TiO_2 en etanol al 1%, mediante inmersión sobre piedra caliza en exteriores redujo las colonizaciones biológicas en un 70%, mejora la resistencia de la piedra a los ciclos de congelación/descongelación y a la lluvia ácida. Además, el efecto biocida se mantuvo en el tiempo tras ensayos de envejecimiento acelerado.

Kroftová et al. [4] evaluaron la eficacia de nanosuspensiones de TiO_2 en fase anatasa combinadas con $\text{Ca}(\text{OH})_2$, aplicadas mediante el producto comercial CaloSil©. La formulación demostró buena compatibilidad con el sustrato pétreo, sin alterar su apariencia, y una mejora en la adherencia del TiO_2 gracias a la acción consolidante del hidróxido de calcio. Se observó una actividad fotocatalítica y biocida significativa, especialmente a altas concentraciones de TiO_2 .

3. OTRAS NANOPARTÍCULAS EMPLEADAS EN RECUBRIMIENTOS BIOCIDAS

3.1 Nanopartículas de óxido de zinc (ZnO)

Las nanopartículas de ZnO han demostrado una notable capacidad biocida gracias a la generación de especies reactivas de oxígeno que destruyen la pared celular, tanto en microorganismos como en esporas. Esta propiedad se ve potenciada a medida que disminuye su tamaño, lo que incrementa su eficacia[9]. En el ámbito de la conservación del patrimonio histórico, su principal ventaja es que provocan escasa alteración cromática sobre sustratos claros, a diferencia de otras nanopartículas como las de óxido de cobre. Presentan una capacidad de inhibición del biofouling comparable a la de las nanopartículas de plata, pero con un coste significativamente inferior [3]. Su eficacia biocida también ha sido comprobada en otros materiales de construcción, como pinturas murales y madera. [9]

3.2. Nanopartículas de plata (Ag)

Las nanopartículas de plata han resurgido como agentes biocidas eficaces gracias a su desarrollo a escala nanométrica. Su acción antimicrobiana, de carácter multifactorial, daña estructuras celulares, interfiere en la replicación del ADN y bloquea la síntesis proteica, efecto que se atribuye principalmente a la liberación sostenida de iones Ag^+ [9]. Presentan una alta eficacia a bajas concentraciones, actuando sobre una amplia gama de microorganismos sin generar resistencias. Además, destacan por su estabilidad a largo plazo, baja toxicidad y compatibilidad ambiental, lo que las convierte en una alternativa ventajosa frente a biocidas tradicionales.[10] Su aplicación en materiales constructivos afectados por biodeterioro ha mostrado una mayor eficacia que productos convencionales, incluso en combinación con polímeros acrílicos o silicatos, mejorando tanto la adhesión al sustrato como la durabilidad del tratamiento. Sin embargo, su principal limitación es el potencial de provocar manchas, lo que obliga a emplearlas en concentraciones muy bajas. Esta baja concentración dificulta su detección mediante técnicas estándar como SEM-EDX, aunque métodos más sensibles como LIBS han

permitido superar esta limitación y analizar su penetración en materiales pétreos [11].

3.3. Nanopartículas de cobre (Cu)

Las nanopartículas de óxido de cobre (CuO) representan una alternativa de bajo coste a los biocidas tradicionales y presentan mayor estabilidad frente a la oxidación y la luz en comparación con nanopartículas metálicas como Cu⁰ o Ag⁰. [9] Su acción biocida se basa en la liberación de iones Cu²⁺, que generan estrés oxidativo, provocan daños en la membrana celular y fragmentación del ADN, además de interferir en procesos fotosintéticos mediante mecanismos indirectos. [4] A pesar de estas propiedades, su aplicación en la restauración de piedra ha sido menos explorada que la de otros nanomateriales como la plata o el TiO₂. Algunos estudios han evaluado su efecto biocida combinado con nanopartículas consolidantes de SiO₂, confirmando su capacidad para inhibir el crecimiento microbiano. [9]

3.4. Nanopartículas de wollastonita (CaSiO₃)

La wollastonita (CaSiO₃) ha demostrado un destacado efecto biocida, actuando principalmente mediante la liberación de iones calcio y el incremento del pH superficial, lo que genera un entorno alcalino desfavorable para el desarrollo microbiano [12]. Su mecanismo se complementa con un efecto físico abrasivo sobre las membranas celulares gracias a su morfología rugosa. En un estudio realizado por Ilies et al [12], se aplicó este recubrimiento mediante esponjado y pulverización sobre piedra caliza ornamental en Oradea (Rumanía). El recubrimiento se aplicó sobre superficies tanto colonizadas como limpias, observándose una notable reducción de microorganismos sin alterar significativamente las propiedades estéticas ni estructurales del sustrato pétreo. Los análisis SEM, EDS y XRD confirmaron una buena adhesión y estabilidad del tratamiento en condiciones ambientales reales, aunque su resistencia frente a factores climáticos extremos y su efectividad a largo plazo aún requieren evaluación. Esta estrategia se perfila como una alternativa ecológica ya que usa un mineral natural no tóxico en dispersión acuosa de acuerdo con los principios de la *green restoration*.

4. CONCLUSIONES

Los estudios revisados reflejan una creciente preocupación por la conservación preventiva del patrimonio pétreo mediante estrategias compatibles con su naturaleza físico-química y con un enfoque ambientalmente responsable. En este contexto, los nanomateriales biocidas se perfilan como una alternativa eficaz frente a los productos tradicionales, a menudo tóxicos y poco selectivos. Aunque los ensayos de laboratorio han ofrecido resultados prometedores, su aplicación en obra real sigue siendo muy limitada, y su éxito depende de varios intrínsecos que deberán ser estudiados, destacando la importancia de realizar pruebas previas. Resultan especialmente prometedoras las formulaciones basadas en nanopartículas de TiO₂ combinadas con nanocales, así como las suspensiones acuosas de wollastonita, por su eficacia biocida, estabilidad y elevada compatibilidad con los soportes pétreos, pero sobre todo por su baja toxicidad. Esto supone un

avance en la búsqueda de tratamientos más sostenibles. No obstante, resulta imprescindible continuar con la investigación a medio y largo plazo para evaluar su durabilidad, posibles interacciones secundarias y el impacto real en condiciones ambientales variables.

REFERENCIAS

- [1] F. Cappitelli, C. Cattò, y F. Villa, «The Control of Cultural Heritage Microbial Deterioration», *Microorganisms*, vol. 8, n.º 10, p. 1542, oct. 2020, doi: 10.3390/microorganisms8101542.
- [2] F. Gherardi y P. N. Maravelaki, «Advances in the application of nanomaterials for natural stone conservation», *RILEM Tech Lett*, vol. 7, pp. 20-29, ago. 2022, doi: 10.21809/rilemtechlett.2022.159.
- [3] L. R. Tariq y A. M. Jafaar, «A Review of Nanotechnology in Self-Healing of Ancient and Heritage Buildings».
- [4] T. Li et al., «Cu nanoparticles, a candidate biocide for the conservation of stone monuments against biodeterioration», *Journal of Building Engineering*, vol. 98, p. 111043, dic. 2024, doi: 10.1016/j.jobe.2024.111043.
- [5] K. Kroftová, M. Šmidtová, I. Kuřitka, y D. Škoda, «NANO-TECHNOLOGY IN THE CULTURAL HERITAGE - INFLUENCE OF NANOSPENSIONS ADOPTED BY NANOPARTICLES OF TiO₂ FOR CLEANING THE SURFACE OF HISTORICAL PLASTERS», *CEJ*, vol. 26, n.º 3, oct. 2017, doi: 10.14311/CEJ.2017.03.0019.
- [6] P. Munafò, G. B. Goffredo, y E. Quagliarini, «TiO₂-based nano-coatings for preserving architectural stone surfaces: An overview», *Construction and Building Materials*, vol. 84, pp. 201-218, jun. 2015, doi: 10.1016/j.conbuildmat.2015.02.083.
- [7] D. C. Ilieș et al., «Preserving Cultural Heritage: Enhancing Limestone Durability with Nano-TiO₂ Coating», *Heritage*, vol. 7, n.º 9, pp. 4914-4932, sep. 2024, doi: 10.3390/heritage7090232.
- [8] E. Quagliarini, L. Graziani, D. Diso, A. Licciulli, y M. D'Orazio, «Is nano-TiO₂ alone an effective strategy for the maintenance of stones in Cultural Heritage?», *Journal of Cultural Heritage*, vol. 30, pp. 81-91, mar. 2018, doi: 10.1016/j.culher.2017.09.016.
- [9] J. Becerra, A. P. Zaderenko, M. A. Gómez-Morón, y P. Ortiz, «Nanoparticles Applied to Stone Buildings», *International Journal of Architectural Heritage*, vol. 15, n.º 9, pp. 1320-1335, sep. 2021, doi: 10.1080/15583058.2019.1672828.
- [10] F. Bellissima et al., «Antibacterial activity of silver nanoparticles grafted on stone surface», *Environ Sci Pollut Res*, vol. 21, n.º 23, pp. 13278-13286, dic. 2014, doi: 10.1007/s11356-013-2215-7.
- [11] M. Mateo, J. Becerra, A. P. Zaderenko, P. Ortiz, y G. Nicolás, «Laser-induced breakdown spectroscopy applied to the evaluation of penetration depth of bactericidal treatments based on silver nanoparticles in limestones», *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, vol. 152, pp. 44-51, feb. 2019, doi: 10.1016/j.sab.2018.11.010.
- [12] D. C. Ilies et al., «Green Biocidal Nanotechnology Use for Urban Stone-Built Heritage—Case Study from Oradea, Romania», *Minerals*, vol. 13, n.º 9, p. 1170, sep. 2023, doi: 10.3390/min13091170.



Isabel Rodríguez Martín es graduada en Conservación y Restauración de Bienes Culturales por la Universidad de Granada. Desde 2022 trabaja en París como restauradora de pintura y escultura en monumentos históricos. Actualmente es alumna del Máster de Diagnóstico del Estado de Conservación de la Universidad Pablo de Olavide.