

PARA DIVULGACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 10 de marzo de 2026

Terapia dirigida a un nivel biológico incorrecto

Una reevaluación de sistemas de la selección de objetivos contra el cáncer

por **Richard Z. Cheng, MD, PhD**

Editor Jefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Durante más de dos décadas, la "terapia dirigida contra el cáncer" se ha definido principalmente como un tratamiento farmacéutico con mutaciones que coinciden. Los fármacos dirigidos contra mutaciones EGFR, ALK, BRAF, HER2 y, más recientemente, KRAS han representado un verdadero avance científico. Estos avances merecen reconocimiento.

Sin embargo, queda una cuestión estructural importante:

¿Hemos definido la "terapia dirigida" a un nivel biológico demasiado limitado?

La precisión no es lo mismo que la amplitud

Análisis a nivel poblacional publicados en las principales revistas oncológicas indican que solo una minoría de pacientes con cáncer metastásico son elegibles para terapias dirigidas basadas en el genoma. Las estimaciones actualizadas sugieren que aproximadamente entre el 13 y el 15 % de los pacientes metastásicos califican para estos tratamientos, y solo una fracción menor obtiene un beneficio clínico medible.

Cuando se incorporan restricciones estructurales —incluida la heterogeneidad intratumoral y la durabilidad limitada en el tiempo debida a la resistencia adquirida— la fracción de la población metastásica total que logra un control tumoral duradero y multiclonal puede, de manera plausible, situarse en el rango bajo de un solo dígito. En un modelo ilustrativo semicuantitativo presentado en el preprint adjunto, las estimaciones compuestas sugieren una cobertura efectiva del orden de **aproximadamente el 2-3%** bajo suposiciones conservadoras. Incluso bajo suposiciones favorables, la terapia dirigida con mutaciones coincidentes sigue siendo estructuralmente incapaz de ofrecer un control multiclonal duradero para la mayoría de los pacientes metastásicos.

Esta figura es conceptual más que definitiva. Su propósito es destacar los límites estructurales multiplicativos de la segmentación genómica de un solo nodo.

Estas terapias son precisas.

Pero no son de aplicación general.

Incluso entre los pacientes elegibles, la evolución tumoral y la heterogeneidad intratumoral limitan la durabilidad. Los estudios de secuenciación multirregión demuestran que no hay muchas mutaciones presentes en todas las regiones

tumorales. La resistencia adquirida no es un fallo de la terapia dirigida, sino una consecuencia evolutiva esperada de la presión selectiva sobre un único nodo molecular.

La precisión en un locus genómico no se traduce automáticamente en un control integral del sistema tumoral.

Esta distinción es fundamental.

El cáncer es una enfermedad sistémica

El cáncer no se sostiene únicamente por mutaciones discretas. Las mutaciones ocurren dentro de una arquitectura biológica más amplia que incluye:

- Reprogramación metabólica
- Sistemas de almacenamiento en buffer redox
- Adaptación al esfuerzo de replicación
- Mantenimiento de la proteostasis
- Dinámica de señalización insulina-IGF
- Hipoxia y microambientes ácidos

Estos no son subconjuntos moleculares raros.

Son programas funcionales distribuidos.

La supervivencia tumoral y la persistencia evolutiva dependen de esta infraestructura de supervivencia compartida.

Cuando la oncología equipara el "dirigido" exclusivamente con la farmacología con mutaciones, implícitamente restringe el objetivo a una capa biológica estrecha.

La cuestión no es si la segmentación genómica funciona.

La cuestión es si es suficiente como doctrina general.

Una visión jerárquica de la segmentación

El preprint recién publicado propone un marco en capas para la selección de objetivos contra el cáncer:

Capa 1 - Segmentación Genómica

Fármacos específicos de mutación dirigidos a nodos moleculares definidos.

Alta especificidad. Distribución estrecha.

Capa 2 - Segmentación Redox

Aprovechando la vulnerabilidad tumoral en los sistemas de desintoxicación de peróxido.

El ascorbato farmacológico (vitamina C intravenosa de alta dosis, HDIVC) alcanza concentraciones plasmáticas en el rango de aproximadamente **20-30 mM**, niveles que no se pueden alcanzar mediante dosificación oral, que normalmente se limita a concentraciones plasmáticas máximas en el rango bajo de cientos de micromolares. Esta diferencia de exposición de varios cientos de veces cambia fundamentalmente el comportamiento biológico del ascorbato.

A estas concentraciones farmacológicas, el ascorbato puede generar peróxido de hidrógeno extracelular (H_2O_2) en presencia de iones metálicos redox-activos. Las células tumorales frecuentemente operan bajo especies reactivas basales de oxígeno (ROS) elevadas y se encuentran cerca de umbrales de estrés oxidativo.

En un análisis comparativo de múltiples líneas celulares (15 tumores frente a 10 líneas celulares normales), Doskey et al. demostraron que las células normales exhibían aproximadamente **el doble de capacidad de eliminación de peróxido de hidrógeno** que las células tumorales en promedio. Además, la sensibilidad al ascorbato (ED_{50}) correlacionaba inversamente con las constantes de tasa de desintoxicación de peróxido y la actividad de la catalasa, lo que indica que el metabolismo diferencial de H_2O_2 está mecanísticamente vinculado a la citotoxicidad selectiva.

Trabajos preclínicos adicionales han demostrado que el ascorbato farmacológico interrumpe el metabolismo tumoral del hierro y aumenta el estrés oxidativo selectivamente en ciertos contextos mutantes de KRAS y BRAF, apoyando aún más un eje de vulnerabilidad redox biológicamente coherente.

Esto no es un objetivo de mutación.

Es un objetivo fenotípico: explota una vulnerabilidad funcional distribuida (capacidad de desintoxicación de peróxido) en lugar de una alteración genómica poco común.

Capa 3 - Segmentación Metabólica/Sistémica

Abordando la señalización insulina-IGF, la restricción del sustrato y la inflexibilidad metabólica mediante terapia metabólica cetogénica y modulación a nivel de huésped.

El metabolismo del cáncer es heterogéneo pero está ampliamente distribuido entre los tipos de tumores. Un análisis TCGA pan-canceroso que abarcó **a 9.668 pacientes de 33 tipos tumorales** identificó fenotipos metabólicos dominantes en glucólisis y fosforilación oxidativa utilizando marcos de puntuación transcriptómica, demostrando que la reprogramación metabólica no se limita a subconjuntos moleculares raros, sino que representa un eje organizativo intertumoral.

La señalización de insulina e IGF activa las vías PI3K-AKT-mTOR a través de múltiples malignidades. La hiperinsulinemia se ha asociado epidemiológicamente con un mayor riesgo de progresión del cáncer, y los componentes de señalización de los receptores de insulina/IGF se expresan en un amplio espectro de tipos tumorales. A

diferencia de los objetivos restringidos por mutación, la señalización de insulina es un eje sistémico regulador del crecimiento que afecta tanto a las células tumorales como al microambiente tumoral.

La terapia metabólica cetogénica reduce los niveles de insulina circulante —a menudo en **un 30-50% o más** en individuos resistentes a la insulina— y disminuye la disponibilidad de glucosa mientras aumenta los cuerpos cetónicos. Muchas células tumorales muestran relativa inflexibilidad metabólica y una utilización de cetonas deteriorada en comparación con los tejidos normales, lo que puede crear una posible diferencia energética mediada por el huésped.

Esto no es un segmento específico de clones.

Es la orientación al ecosistema huésped, modulando la señalización de crecimiento y la disponibilidad de sustratos a nivel sistémico en lugar de inhibir un solo nodo genómico.

Cada capa opera a un nivel diferente de organización biológica. Cada uno explota una forma diferente de vulnerabilidad.

Juntos, forman una jerarquía de amplitud de intervención.

Perspectiva semicuantitativa: cobertura efectiva de objetivos

El preprint introduce una métrica conceptual denominada "Cobertura Efectiva Genómica de Objetivos" (GETC), que considera:

- Elegibilidad de población
- Respuesta entre los pacientes elegibles
- Cobertura tumor-célula dentro de tumores heterogéneos
- Durabilidad de la respuesta

Cuando estos factores se acumulan multiplicativamente, la cobertura efectiva resultante puede reducirse considerablemente, incluso cuando cada parámetro individual parece clínicamente significativo.

Esto no es una crítica a la oncología de precisión.

Es un recordatorio de que las limitaciones estructurales se acumulan.

La alta precisión molecular no se traduce necesariamente en un impacto amplio en el sistema tumoral.

Redefiniendo "Dirigido"

En este contexto, "dirigido" debe entenderse como referirse a la especificidad molecular, no a la efectividad a nivel poblacional.

Si la segmentación se define en cambio por el nivel biológico en el que se explota la vulnerabilidad, entonces las intervenciones redox y metabólicas califican como modalidades legítimas de objetivo.

Apuntan a:

- Límites de desintoxicación con peróxido de hidrógeno
- Capacidad de catalasa
- Señalización de crecimiento de insulina-IGF
- Dependencia metabólica del sustrato

Estos no son enfoques inespecíficos.

Son biológicamente coherentes.

Simplemente operan en niveles más amplios de la arquitectura tumoral.

No reemplazo - Expansión

Este marco no rechaza la terapia genómica.

Rechaza el reduccionismo como un monopolio.

La segmentación genómica, redox y metabólica no son competidores. Son capas interoperables.

La biología del cáncer es jerárquica. La estrategia terapéutica también debería serlo.

El futuro de la oncología puede no residir en elegir entre fármacos de precisión y estrategias metabólicas o redox, sino en integrarlos dentro de una doctrina sistémica que amplíe la cobertura efectiva de objetivos a través de ecosistemas tumorales heterogéneos.

La precisión sigue siendo esencial.

Pero la precisión sin amplitud es incompleta.

El manuscrito completo, *"La terapia dirigida ha sido operacionalizada a nivel biológico estrecho"*, está disponible en:

Cheng, R. La terapia dirigida contra el cáncer se ha definido a un nivel biológico limitado y una reevaluación jerárquica y semicuantitativa de la segmentación genómica, redox y metabólica. Preprints 2026, [2026021555](https://doi.org/10.20944/preprints202602.1555.v1).
<https://doi.org/10.20944/preprints202602.1555.v1>