

# Resistencia terapéutica en oncología moderna: retos actuales y oportunidades para la innovación farmacológica

Marión Chaveza y Nicolás Maldonado.

Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

La resistencia a la terapia oncológica constituye uno de los principales desafíos en la práctica clínica moderna. A pesar de los avances significativos en quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia, la mayoría de los tumores sólidos y hematológicos desarrollan mecanismos que limitan la eficacia inicial de los tratamientos, condicionando recaídas y reduciendo la supervivencia global de los pacientes. En estadios metastásicos, la tasa de supervivencia a cinco años se mantiene por debajo del 20 % en la mayoría de los cánceres, lo que refleja la urgencia de comprender y abordar los procesos subyacentes a la resistencia (Wei et al., 2025).

La resistencia puede ser intrínseca, cuando el tumor presenta desde el inicio características que lo hacen refractario al tratamiento, o adquirida, cuando surge tras la exposición sostenida a fármacos, favorecida por la plasticidad celular y la presión selectiva del tratamiento (Khan et al., 2024). Estas adaptaciones incluyen mutaciones en los blancos terapéuticos, activación de vías compensatorias de señalización, remodelación del microambiente tumoral y cambios epigenéticos que alteran la respuesta farmacológica.

En la práctica clínica, estos fenómenos se traducen en escenarios recurrentes: pacientes que inicialmente responden a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer de pulmón pero recaen por mutaciones secundarias; resistencia a quimioterápicos como cisplatino asociada a la sobreexpresión de proteínas de choque térmico (Skrabalak et al., 2025); pérdida de eficacia de la enzalutamida en cáncer de próstata por plasticidad transcripcional y epigenética (Shuai & Huang, 2025); o progresión bajo terapias inmunológicas anti-PD-1/PD-L1 debido a la evasión inmunitaria tumoral (Wei et al., 2025).

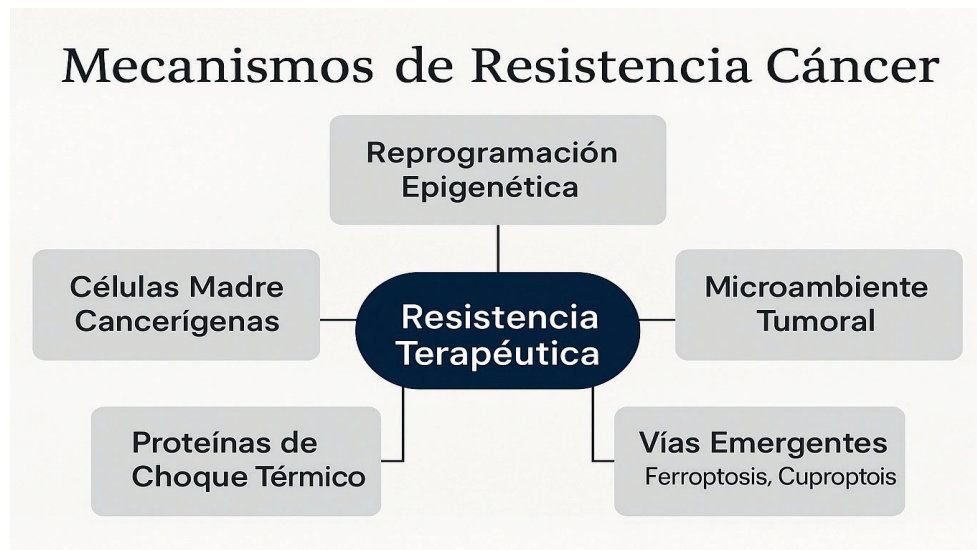
Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia reciente sobre los principales mecanismos moleculares y celulares que sustentan la resistencia a la terapia en cáncer, y analizar las estrategias innovadoras actualmente en desarrollo para superarla. Con ello, se pretende ofrecer una visión integradora que vincule los avances molecu-

lares con su relevancia clínica, aportando elementos útiles para la toma de decisiones en oncología.

## Mecanismos moleculares y celulares de resistencia

### a. Reprogramación transcripcional y epigenética

La plasticidad transcripcional y las modificaciones epigenéticas son procesos centrales en la resistencia terapéutica. Tumores inicialmente sensibles pueden activar programas de transcripción alternativos que les permiten sobrevivir bajo presión farmacológica. Un ejemplo clínico es el cáncer de próstata resistente a la enzalutamida, donde las células tumorales desarrollan un fenotipo independiente del receptor de andrógenos mediante reprogramación de factores de transcripción y remodelación de la cromatina (Shuai & Huang, 2025).



**Figura 1.** Mapa conceptual de los principales mecanismos de resistencia terapéutica en cáncer. La resistencia se configura como un proceso multifactorial sustentado en reprogramación epigenética y transcripcional, la persistencia de células madre cancerígenas y la heterogeneidad tumoral, la influencia del microambiente tumoral inmunosupresor, la sobreexpresión de proteínas de choque térmico, y la activación de vías emergentes de muerte celular regulada como la cuproptosis y la ferroptosis. Estos mecanismos, interrelacionados, contribuyen al fracaso terapéutico y condicionan la necesidad de estrategias farmacológicas innovadora.

Además, las alteraciones epigenéticas — como la metilación aberrante del ADN y las modificaciones de histonas— contribuyen a la silenciamiento de genes supresores y a la activación de programas de tolerancia farmacológica. En tumores gastrointestinales y de cabeza y cuello, la sobreexpresión de metiltransferasas e histona-metilasas se ha vinculado con resistencia a platinos y fluoropirimidinas (Khan et al., 2024). Estas observaciones refuerzan la relevancia de terapias combinadas que incluyan moduladores epigenéticos, como inhibidores de DNMT o HDAC, actualmente en evaluación clínica.

### **b. Células madre cancerígenas y heterogeneidad tumoral**

La resistencia terapéutica se asocia también a la presencia de células madre cancerígenas (CSC), subpoblación con capacidad de autorrenovación y alta plasticidad. Estas células son responsables de la recaída tumoral y muestran resistencia intrínseca a quimioterapia y radioterapia. En tumores sólidos como mama y próstata, se

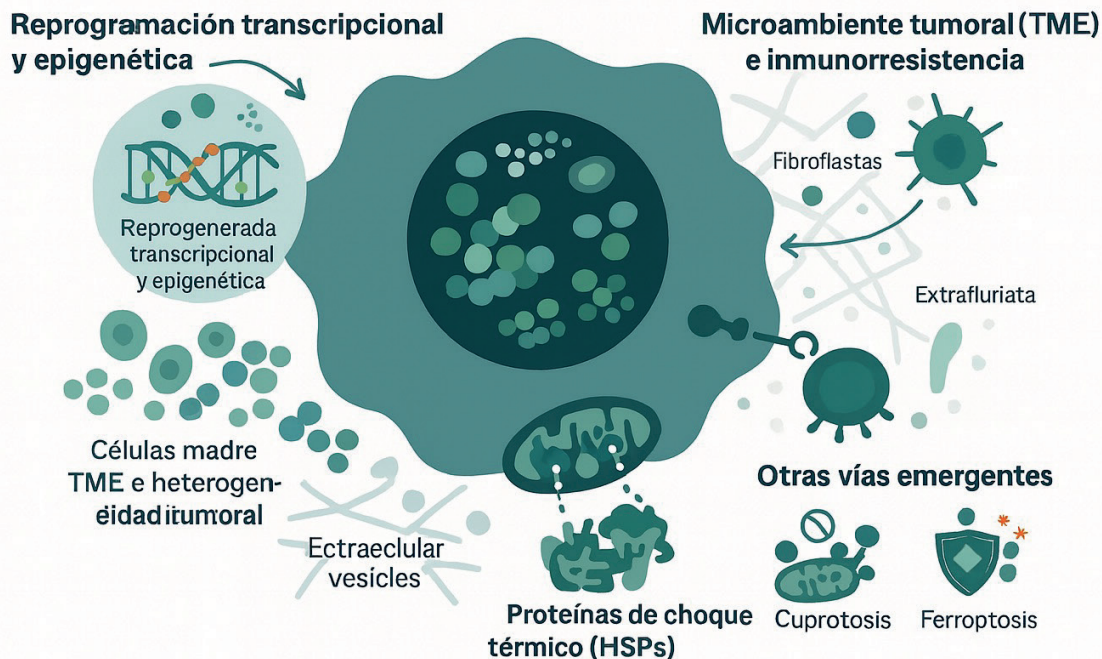
ha documentado que las CSC activan vías de señalización como Notch, Wnt y Hedgehog, confiriéndoles resistencia a fármacos como trastuzumab y docetaxel (Khan et al., 2024).

La heterogeneidad intratumoral agrava este problema: bajo la presión selectiva del tratamiento, emergen clones resistentes que colonizan el tumor recurrente. Esta dinámica explica por qué pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, tratados con inhibidores de EGFR, desarrollan recaídas a los pocos meses debido a la aparición de mutaciones secundarias o la expansión de clones con fenotipos resistentes (Wei et al., 2025).

### **c. Microambiente tumoral e inmunorresistencia**

El microambiente tumoral (TME) desempeña un papel clave en la resistencia. Factores como fibroblastos asociados a cáncer, matriz extracelular rígida, vesículas extracelulares y citoquinas inmunosupresoras generan un entorno protector para las células malignas (Khan et al., 2024).

## Mecanismos moleculares y celulares de resistencia terapéutica en cáncer



**Figura 2.** Representación esquemática de los mecanismos moleculares y celulares que sustentan la resistencia terapéutica en cáncer. Se destacan cinco procesos principales: (1) reprogramación transcripcional y epigenética, que modifica la expresión génica y permite la activación de programas alternativos de supervivencia; (2) células madre cancerígenas y la consecuente heterogeneidad tumoral, responsables de recaídas y expansión de clones resistentes; (3) el microambiente tumoral e inmunorresistencia, donde fibroblastos, matriz extracelular y señales inhibitorias como PD-1/PD-L1 limitan la acción de los linfocitos T; (4) la sobreexpresión de proteínas de choque térmico (HSPs), que estabilizan oncoproteínas y mitocondrias bajo condiciones de estrés; y (5) vías emergentes de muerte celular regulada, como la cuproptosis y la ferroptosis, cuya evasión contribuye a la persistencia tumoral. Estos mecanismos, de manera integrada, explican la complejidad y multifactorialidad de la resistencia a terapias oncológicas.

En la clínica, la inmunorresistencia es evidente en terapias con inhibidores de puntos de control inmunológico (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4). A pesar de sus resultados prometedores, un porcentaje considerable de pacientes no responde o progresa debido a baja carga mutacional tumoral, pérdida de antígenos tumorales o supresión de la infiltración de linfocitos T (Wei et al., 2025). Estos mecanismos limitan el beneficio de la inmunoterapia y justifican la búsqueda de biomarcadores predictivos.

### d. Proteínas de choque térmico y respuestas al estrés

Las proteínas de choque térmico (HSPs) son chaperonas moleculares que mantienen

la homeostasis proteica bajo condiciones de estrés. Su sobreexpresión en células tumorales favorece la adaptación a entornos hostiles y la evasión de terapias. Por ejemplo, en tumores resistentes a cisplatino y oxaliplatino, la sobreexpresión de HSP60 y HSP70 preserva la integridad mitocondrial y promueve la supervivencia celular (Skrabalak et al., 2025).

Asimismo, HSP90 estabiliza múltiples oncoproteínas (p53 mutado, HER2, AKT, entre otras) y regula vías asociadas a proliferación, angiogénesis y evasión inmune. En la práctica clínica, esto explica por qué la inhibición de HSP90 se estudia como estrategia para revertir resistencias en cáncer de mama y pulmón.



### e. Otras vías emergentes: cuproptosis, ferroptosis y muerte celular regulada

Nuevos tipos de muerte celular regulada también participan en la resistencia tumoral. La cuproptosis, inducida por sobrecarga mitocondrial de cobre, puede ser bloqueada por la activación de factores transcripcionales como NFE2L2 y HIF1A, que aumentan los niveles de glutatión y reducen la lipoylación de enzimas, impidiendo la toxicidad del cobre (Tang & Kang, 2025). En modelos clínicos, la radioterapia ha demostrado sensibilizar a tumores resistentes al reprimir a BACH1, potenciando la cuproptosis y mejorando la respuesta al tratamiento combinado con ionóforos de cobre.

De manera similar, la ferroptosis, caracterizada por la peroxidación lipídica dependiente de hierro, es evitada por tumores mediante la sobreexpresión de GPX4 y transportadores antioxidantes, reduciendo así la eficacia de terapias basadas en estrés oxidativo (Khan et al., 2024). Estas vías emergentes abren nuevas oportunidades terapéuticas, aunque aún en fases experimentales.

## Estrategias terapéuticas innovadoras

### a. Inhibidores dirigidos y terapias combinadas

El desarrollo de inhibidores selectivos contra proteínas clave ha transformado la oncología, pero la resistencia secundaria limita su eficacia. Ejemplos paradigmáticos incluyen los inhibidores de EGFR en cáncer de pulmón no microcítico y los inhibidores de BRAF en melanoma. Aunque producen respuestas iniciales, la aparición de mutaciones secundarias y la activación de vías de escape conducen a recaídas en pocos meses (Wei et al., 2025).

Para contrarrestar este fenómeno, las terapias combinadas han emergido como estrategia central. El uso conjunto de inhibidores de EGFR con antiangiogénicos como bevacizumab ha demostrado mejorar la tasa de control de enfermedad en cáncer de pulmón avanzado, reduciendo la posibilidad de

bypass de señalización (Wei et al., 2025). De manera similar, en cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E, la combinación de inhibidores de BRAF, MEK y EGFR ha prolongado la supervivencia de pacientes refractarios a monoterapia (Wei et al., 2025). Estos enfoques demuestran que la resistencia no puede abordarse con un blanco único, sino mediante la inhibición simultánea de vías críticas de supervivencia tumoral.

### b. Nanomedicina, ADCs y PROTACs

La nanomedicina ofrece la posibilidad de mejorar la entrega de fármacos al tumor, superando barreras de penetración y reduciendo la toxicidad sistémica. Se han desarrollado nanopartículas cargadas con quimioterápicos que liberan el fármaco de manera controlada en el microambiente tumoral, aumentando la concentración local y disminuyendo la exposición sistémica (Wei et al., 2025).

Los anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs) representan otra innovación. Estos agentes combinan la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la potencia de quimioterápicos citotóxicos. Ejemplos clínicos incluyen trastuzumab-emtansina (T-DM1) en cáncer de mama HER2 positivo, que logra superar parcialmente la resistencia a trastuzumab.

Por otro lado, las moléculas PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimeras) constituyen una nueva generación de terapias que no solo inhiben, sino que degradan proteínas oncopatogénicas. Esta estrategia es particularmente útil frente a blancos tradicionalmente considerados intratables, como mutaciones específicas en EGFR o quinasas resistentes a inhibidores clásicos. PROTACs dirigidos a EGFR y a proteínas epigenéticas ya están en evaluación preclínica y clínica (Wei et al., 2025).

### c. Inmunoterapia y terapias basadas en células

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento oncológico, aunque la resistencia

primaria y adquirida limita su eficacia en una proporción considerable de pacientes. Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 han mostrado actividad clínica significativa en melanoma, pulmón y tumores urológicos, pero muchos pacientes progresan debido a baja antigenicidad tumoral, defectos en la presentación antigénica o un microambiente inmunosupresor (Khan et al., 2024; Wei et al., 2025).

Las estrategias actuales buscan superar la inmunorresistencia mediante:

- Terapias combinadas, uniendo inmunoterapia con radioterapia o quimioterapia para potenciar la liberación de neoantígenos.
- Terapias celulares adoptivas, como los linfocitos T con receptores quiméricos (CAR-T), que han demostrado eficacia en neoplasias hematológicas, aunque aún enfrentan barreras en tumores sólidos.
- Inhibidores de nuevos checkpoints inmunológicos (ej. LAG-3, TIGIT), actualmente en fase clínica, que podrían ampliar la respuesta en pacientes refractarios a PD-1/PD-L1.

Estos avances reflejan una tendencia hacia la individualización del tratamiento, en la que el perfil genómico e inmunológico del tumor será determinante para seleccionar combinaciones y maximizar el beneficio clínico.

## Desafíos y perspectivas futuras

A pesar de los avances terapéuticos, la resistencia en cáncer sigue siendo un obstáculo clínico que compromete la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Los principales desafíos actuales incluyen:

### 1. Heterogeneidad tumoral y evolución clonal.

La coexistencia de múltiples subpoblaciones celulares dentro de un mismo tumor genera respuestas variables al tratamiento. Bajo la presión selectiva de la terapia, emergen clones resistentes que producen recaídas clínicas, como ocurre en pacientes con cáncer de pulmón tratados con inhibidores de

EGFR (Wei et al., 2025).

### 2. Ausencia de biomarcadores robustos.

Aunque se han identificado mutaciones (ej. EGFR, BRAF, ALK) y firmas epigenéticas asociadas a resistencia, la falta de biomarcadores predictivos universalmente validados limita la capacidad de seleccionar terapias personalizadas (Khan et al., 2024).

### 3. Toxicidad y tolerabilidad de combinaciones.

Las terapias combinadas, aunque eficaces, suelen incrementar efectos adversos, lo que restringe su aplicabilidad clínica, especialmente en pacientes con comorbilidades o fragilidad (Wei et al., 2025).

### 4. Limitaciones en inmunoterapia.

Un número significativo de pacientes no responde a inhibidores de puntos de control inmunológico debido a la inmunosupresión del microambiente tumoral. La integración de nuevos blancos inmunológicos (LAG-3, TIGIT) y terapias celulares aún requiere mayor validación clínica (Khan et al., 2024; Wei et al., 2025).

### 5. Resistencia mediada por mecanismos emergentes.

Procesos recientemente descritos, como la cuproptosis y ferroptosis, amplían la complejidad de la resistencia. Su modulación terapéutica representa una oportunidad, pero aún se encuentra en etapas experimentales (Tang & Kang, 2025).

El abordaje de la resistencia terapéutica exige una estrategia multidimensional que combine investigación básica, innovación farmacológica y aplicación clínica:

- Oncología de precisión: la integración de secuenciación genómica, transcriptómica y proteómica en la práctica clínica permitirá una selección más exacta de tratamientos, minimizando la resistencia primaria.
- Nuevas generaciones de fármacos: el desarrollo de PROTACs, ADCs y nanomedicina abre la posibilidad de atacar blancos previamente inaccesibles y mejorar la entrega tumoral de los medica-

mentos (Wei et al., 2025).

- Modulación del microambiente tumoral: terapias que bloqueen factores inmunosupresores o remodelen la matriz extracelular podrían aumentar la eficacia de quimioterapia e inmunoterapia (Khan et al., 2024).
- Uso racional de combinaciones: el diseño de regímenes terapéuticos basados en la biología tumoral y la farmacodinámica podría maximizar la eficacia y reducir la toxicidad.
- Innovación en biomarcadores: la identificación de perfiles moleculares dinámi-

cos, incluidos los derivados de biopsias líquidas, permitirá monitorear la evolución clonal y ajustar terapias en tiempo real.

En conjunto, el futuro del manejo de la resistencia terapéutica en cáncer dependerá de la capacidad de integrar medicina de precisión, desarrollo de fármacos innovadores e inmunoterapia personalizada, con el objetivo último de transformar la resistencia de un obstáculo clínico insalvable a una condición controlable en la práctica oncológica.



**Figura 1.** El diagrama representa de manera integrada el tránsito desde los principales desafíos clínicos actuales hacia las perspectivas futuras en la superación de la resistencia terapéutica en cáncer. A la izquierda se destacan los obstáculos que persisten en la práctica oncológica: la heterogeneidad tumoral y la evolución clonal, que generan una diversidad celular difícil de controlar; la ausencia de biomarcadores robustos que permitan predecir con certeza la respuesta terapéutica; la toxicidad derivada de combinaciones farmacológicas que, aunque eficaces, suelen ser mal toleradas; las limitaciones en inmunoterapia, reflejadas en la falta de respuesta de un número importante de pacientes; y la emergencia de nuevas vías de resistencia, como la cuproptosis y la ferroptosis, que aumentan la complejidad del fenómeno. En el centro del esquema, una flecha señala el papel fundamental de la investigación traslacional y de la innovación farmacológica como puente que conecta el conocimiento básico con la práctica clínica. A la derecha, se proyectan las soluciones que marcan el rumbo de la oncología moderna: la incorporación de biomarcadores dinámicos para guiar decisiones personalizadas; el diseño racional de combinaciones que equilibren eficacia y seguridad; el desarrollo de fármacos innovadores, como PROTACs, ADCs y plataformas de nanomedicina, capaces de expandir las opciones terapéuticas; y la innovación en inmunoterapia, que avanza tanto en la identificación de nuevos puntos de control como en la aplicación de terapias celulares avanzadas, entre ellas los linfocitos CAR-T. En conjunto, la figura sintetiza cómo la integración entre ciencia básica, farmacología innovadora y medicina de precisión abre un horizonte esperanzador para transformar la resistencia terapéutica en un reto clínico abordable.



## Conclusión

La resistencia a la terapia en cáncer continúa siendo uno de los principales retos en la práctica clínica, limitando el beneficio de quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia. Los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares —incluyendo reprogramación epigenética, plasticidad mediada por células madre cancerígenas, interacción con el microambiente tumoral, sobreexpresión de proteínas de choque térmico y vías emergentes como cuproptosis y ferroptosis— han permitido identificar nuevas oportunidades terapéuticas.

En la actualidad, estrategias innovadoras como las combinaciones de inhibidores, el desarrollo de nanomedicina, los anticuerpos conjugados (ADCs), las moléculas PROTAC y la inmunoterapia personalizada, ofrecen un horizonte prometedor para superar la resistencia. No obstante, persisten limitaciones clínicas importantes, como la heterogeneidad tumoral, la búsqueda de nuevos biomarcadores predictivos y de pronóstico, además de la toxicidad de las terapias combinadas.

El futuro del tratamiento oncológico dependerá de la integración de la medicina de precisión, el diseño de fármacos innovadores y la modulación del microambiente tumoral, orientados a prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La resistencia, de ser hoy una barrera crítica, podría transformarse en un desafío clínico controlable mediante investigación traslacional y aplicación racional de la farmacología oncológica. Esto facilitará el desarrollo racional de fármacos y estrategias terapéuticas que puedan prevenir, eludir o revertir la resistencia a la terapia contra el cáncer.

## Referencias

1. Skrabalak, I., Rajtak, A., Malachowska, B., Skrzypczak, N., Skalina, K. A., Guha, C., Kotarski, J., & Okla, K. (2025). Therapy resistance: Modulating evolutionarily conserved heat shock protein machinery in cancer. *Cancer Letters*, 616, 217571. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217571>
2. Tang, D., & Kang, R. (2025). Transcriptional regulation of cuproptosis resistance in cancer therapy. *Trends in Cancer*, 11(xx), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.tre-can.2025.06.006>
3. Tang, Y., & Kang, R. (2025). Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1>
4. Wei, J.-R., Lu, M.-Y., Wei, T.-H., Fleishman, J. S., Yu, H., Chen, X.-L., Kong, X.-T., Sun, S.-L., Li, N.-G., Yang, Y., & Ni, H.-W. (2025). Overcoming cancer therapy resistance: From drug innovation to therapeutics. *Drug Resistance Updates*, 81, 101229. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2025.101229>
5. Xie, N., Chen, H., Jia, S., Li, J., & Zhang, Y. (2025). Transcriptional and epigenetic reprogramming: Lineage plasticity and therapy resistance in prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 125, 103994. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.06.001>
6. Yang, R., Zhao, L., & Han, X. (2025). Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: Updated insights. *Frontiers in Immunology*, 16, 1506789. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7>