

PARA DIVULGACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 14 de noviembre de 2025

Por qué falla la glutaminólisis dirigida: el costo de alterar la fisiología esencial

por Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-in-Chief, Orthomolecular Medicine News Service

Abstracto

La vía metabólica de glutamina a glutamato (glutaminólisis) ha sido ampliamente anunciada en oncología como un objetivo de "bolsa de combustible" para la proliferación de células cancerosas. Sin embargo, a pesar de décadas de entusiasmo preclínico y ensayos clínicos tempranos, los avances terapéuticos significativos siguen siendo difíciles de alcanzar. Este artículo argumenta que el defecto fundamental radica en la premisa: la glutamina es un **nutriente condicionalmente esencial** para la fisiología normal del huésped (inmune, intestinal, mitocondrial, redox) y, por lo tanto, el bloqueo sistémico amenaza el terreno tanto como el tumor. Desde una perspectiva ortomolecular, restaurar el equilibrio metabólico, en lugar de privar de nutrientes esenciales, proporciona una estrategia más racional y sostenible para la atención oncológica integral.

La siguiente discusión se inspiró en una pregunta planteada durante mi presentación en la **25ª Conferencia Anual de Reinversión de la Atención del Cáncer en la Clínica Riordan (noviembre de 2025)**. La audiencia preguntó si dirigirse a la glutaminólisis podría ser un enfoque metabólico viable para la terapia contra el cáncer. Este artículo amplía mi respuesta, explicando por qué, tanto desde el punto de vista bioquímico como ortomolecular, esta estrategia representa un callejón sin salida conceptual en la investigación y el desarrollo del cáncer.

Este caso ejemplifica el error más grande de atacar el metabolismo esencial en lugar de restaurarlo, un tema recurrente en la investigación moderna de enfermedades crónicas.

1. El aumento de la glutaminólisis como objetivo del cáncer

Desde principios de la década de 2010, la investigación del metabolismo del cáncer ha enfatizado el papel de la glutamina en la supervivencia, proliferación y biosíntesis de las células tumorales. En los estudios se documentó que muchas células cancerosas regulan al alza los transportadores de glutamina (por ejemplo, SLC1A5/ASCT2), la glutaminasa (GLS1/GLS2) y las vías anapleróticas posteriores que alimentan el ciclo del TCA [\[1-3\]](#).

En la influyente revisión "Glutaminolysis: A Hallmark of Cancer Metabolism", Yang et al. (2017) describieron la glutamina como "el aminoácido circulante más abundante ... fundamental para muchas funciones celulares fundamentales en las células cancerosas", incluido el metabolismo mitocondrial, la generación de antioxidantes y la biosíntesis [\[1\]](#).

De estos hallazgos surgió la lógica predominante: inhibir el metabolismo de la glutamina → privar a las células cancerosas de combustible, precursores biosintéticos, protección redox → matar o retrasar el crecimiento tumoral.

2. El papel fundamental de la glutamina en la fisiología normal del huésped

Lo que a menudo se subestima en la investigación centrada en los tumores es que la glutamina no es "combustible basura" en el cuerpo, sino que desempeña funciones esenciales en la fisiología normal. En estados de estrés (infección, traumatismo, cáncer), la glutamina se vuelve condicionalmente esencial. Apoya los enterocitos, los linfocitos, la síntesis de glutatión, el equilibrio ácido-base y las reservas de sustratos mitocondriales [\[2, 3\]](#).

Por ejemplo:

- **Los enterocitos y la mucosa intestinal** requieren glutamina para su integridad; la privación de glutamina puede conducir a la ruptura de la barrera intestinal [\[3\]](#).
- **Las células inmunitarias** (especialmente los linfocitos) son altas consumidoras de glutamina; privarlas puede afectar la defensa del huésped.
- **Regulación redox:** la glutamina suministra glutamato para la síntesis de glutatión, un antioxidante clave.
- **En el músculo esquelético**, la glutamina sirve como lanzadera y depósito de nitrógeno, modulando la homeostasis ácido-base durante el estrés y las lesiones.

Por lo tanto, el agotamiento de la glutamina es un insulto sistémico, no una terapia dirigida, y contradice el principio de preservar la integridad del huésped.

3. Por qué la estrategia terapéutica se ha quedado corta

A pesar de la convincente justificación bioquímica, la traducción clínica ha sido decepcionante.

Razones clave:

- **Plasticidad metabólica:** las células tumorales pueden compensar aumentando la dependencia de **la glucosa o la fermentación de aminoácidos** cuando se restringe la glutamina. Sin embargo, como se enfatiza en la teoría metabólica mitocondrial del cáncer, la mayoría de las células tumorales parecen incapaces de oxidar eficientemente los ácidos grasos o las cetonas como combustible debido a defectos mitocondriales [\[3-5\]](#). Esta aparente paradoja entre la flexibilidad metabólica y el deterioro mitocondrial refleja diferencias entre los tipos y estadios de tumores, una complejidad que subraya la necesidad de una atención metabólica individualizada y basada en el terreno.
- **Heterogeneidad tumoral:** no todos los tumores son realmente adictos a la glutamina; los biomarcadores para identificar dichos subtipos siguen siendo débiles [\[3, 4\]](#).
- **Toxicidad del huésped:** debido a que la glutamina es vital para los tejidos normales, la inhibición provoca efectos secundarios que limitan la dosificación [\[2\]](#).
- **Beneficio mínimo de supervivencia** hasta ahora: Si bien los ensayos de fase temprana (por ejemplo, el inhibidor de GLS CB-839) mostraron señales modestas, el beneficio impactante a gran escala sigue ausente (hasta la fecha).

En su revisión de 2023 "Apuntar al metabolismo de la glutamina como estrategia terapéutica para el cáncer", Jin et al. señalaron "muchos obstáculos... antes de desarrollar un medicamento clínicamente efectivo". [\[4\]](#)

De hecho, **telaglenastat no logró mejorar los resultados en los estudios aleatorizados de fase II de carcinoma de células renales (CANTATA; NCT02071862) y el cáncer de mama triple negativo (ENDEVOR; NCT03428217)**, lo que llevó a la interrupción de su programa de desarrollo [\[4\]](#).

Desde un punto de vista ortomolecular, el problema es que este enfoque sigue basándose **en la privación en lugar de en la restauración**, lo que lo hace vulnerable tanto a la lesión del huésped como a la adaptación al tumor.

4. Más allá de "matar de hambre al tumor": por qué falla la restricción por sí sola

La terapia metabólica del cáncer no debe centrarse únicamente en restringir el suministro de energía del tumor, porque no hay mucho que se pueda lograr en ese sentido. Las células tumorales poseen una amplia flexibilidad metabólica, mientras que el terreno del huésped (mitocondrias, sistema inmunológico, estado redox) sufre una mayor privación.

El cáncer es una enfermedad multifactorial, influenciada por toxinas, déficits nutricionales, inflamación, desregulación inmunológica, alteración endocrina y estrés psicosocial [\[6\]](#). Por lo tanto, la Oncología Integrativa requiere un enfoque de múltiples ángulos, que aborde simultáneamente la desintoxicación, la repleción de micronutrientes, la reparación mitocondrial, la modulación inmune y la resiliencia psicológica [\[7-9\]](#).

Muchos en el campo de la oncología metabólica siguen estrechamente obsesionados con "matar" las células cancerosas, a menudo pasando por alto que la restauración del terreno es igualmente, y a menudo más, importante que la destrucción de células tumorales. Décadas de estrategias citotóxicas han producido un beneficio mínimo de supervivencia. Sin corregir el entorno bioquímico interno que permitió la adaptación maligna, cualquier intento de "matar de hambre" al tumor sigue siendo transitorio y contraproducente.

5. Perspectiva ortomolecular: restauración, no restricción

La Medicina Ortomolecular, como propuso Linus Pauling, busca *optimizar las condiciones moleculares para la salud*. Desde este punto de vista, la terapia contra el cáncer debe tener como objetivo restaurar la **homeostasis mitocondrial y redox**, no privar de nutrientes esenciales.

Las estrategias clave incluyen:

- **Suficiencia de micronutrientes:** vitaminas C, D3, E, complejo B, Mg, Zn, Se [\[10\]](#).
- **Soporte mitocondrial:** CoQ10, ácido α -lipoico, N-acetilcisteína, carnitina.
- **Modulación metabólica:** nutrición baja en carbohidratos/cetogénica, ayuno intermitente, desintoxicación de metales pesados y disruptores endocrinos.
- **Restauración de sistemas:** equilibrio inmunológico, optimización hormonal, alineación circadiana y reducción del estrés.

Este **modelo basado en** la restauración fortalece la resiliencia del huésped y complementa las terapias dirigidas o convencionales, la base de la **Terapia Ortomolecular Integrativa del Cáncer (IOCT)** y el **Modelo de Intervención de Triple Principio (TPIM)** discutido en mi *trilogía* De la mutación al metabolismo [\[7\]](#).

6. Implicaciones prácticas para la atención integral del cáncer

- **Evalúe primero el terreno del huésped:** evalúe el estado de los micronutrientes, la función mitocondrial, la competencia inmunológica, la integridad intestinal y la carga de toxinas antes de cualquier intervención metabólica.
- **Use biomarcadores con prudencia:** ^{18}F -fluoroglutamina (FGln) PET puede ayudar a identificar tumores verdaderamente dependientes de glutamina [3].
- **Priorizar la restauración:** garantizar que las vías de desintoxicación y la suficiencia nutricional estén optimizadas para que el estrés terapéutico sea tolerable.
- **Favorecer la restauración sobre la restricción:** las terapias metabólicas como el ayuno intermitente, la cetosis leve y el apoyo con micronutrientes mejoran la homeostasis redox sin dañar la fisiología esencial.

7. Conclusión: De la supresión a la restauración

Si bien apuntar a la glutaminólisis alguna vez pareció mecánicamente elegante, es bioquímicamente incorrecto y clínicamente inútil. Los tumores evolucionan; los huéspedes se deterioran.

El verdadero progreso en la atención del cáncer radica en pasar de la supresión metabólica a la restauración metabólica, **de un enfoque centrado en el mecanismo a uno impulsado por la causa raíz, de un enfoque único convencional a un enfoque integrador de múltiples ángulos**, de la obsesión por *matar células a reconstruir el terreno biológico* que sostiene la salud.

Como se articula en mi serie *De la mutación al metabolismo* (Partes I-III) [8], la próxima era de la oncología debe integrar **los principios ortomoleculares, la rehabilitación metabólica y la biología de sistemas** tanto en la investigación como en la práctica.

Matar de hambre al tumor nunca debe significar matar de hambre al huésped. La restauración, no la restricción, es el futuro de la atención metabólica del cáncer.

Sobre el autor

Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D. - *Editor en jefe, Servicio de noticias de medicina ortomolecular (orthomolecular.org); Director de la Junta, Clínica Riordan*

El Dr. Cheng es un médico certificado por la junta con sede en los EE. UU., capacitado por los NIH y especializado en terapia integral contra el cáncer, medicina ortomolecular, medicina funcional y antienvjecimiento. Mantiene prácticas activas tanto en los Estados Unidos como en China.

Miembro de la Academia Estadounidense de Medicina Antienvjecimiento y miembro del Salón de la Fama de la Sociedad Internacional de Medicina Ortomolecular, el Dr. Cheng es un destacado defensor de las estrategias de salud basadas en la nutrición y de causa raíz. También se desempeña como revisor experto de la Junta de Examinadores Médicos

de Carolina del Sur y cofundó la Alianza de Medicina Baja en Carbohidratos de China y la Sociedad de Oncología Metabólica Internacional.

El Dr. Cheng ofrece servicios de consulta de Medicina Ortomolecular Integrativa en línea.

 Siga sus últimas ideas sobre Substack: <https://substack.com/@rzchengmd>

Referencias

1. Yang, L.; Venneti, S.; Nagrath, D. Glutaminolisis: un sello distintivo del metabolismo del cáncer. Revisión anual de ingeniería biomédica 2017, 19, (Volumen 19, 2017), 163-194. DOI: [10.1146/annurev-bioeng-071516-044546](https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546); Disponible en línea: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546>.
2. Jin, L.; Alesi, G.N.; Kang, S. Glutaminolisis como objetivo para la terapia contra el cáncer. Oncogén 2016, 35, (28), 3619-3625. DOI: [10.1038/onc.2015.447](https://doi.org/10.1038/onc.2015.447).
3. Wang, Z.; Liu, F.; Fan, N.; Zhou, C.; Li, D.; Macvicar, T.; Dong, Q.; Bruns, C.J.; Zhao, Y. Dirigirse a la glutaminolisis: nuevas perspectivas para comprender el desarrollo del cáncer y estrategias novedosas para posibles terapias dirigidas. Frente. Oncol. 2020, 10. DOI: [10.3389/fonc.2020.589508](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.589508); Disponible en línea: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.589508/full>.
4. Jin, J.; Byun, J.-K.; Choi, Y.-K.; Parque, K.-G. Dirigirse al metabolismo de la glutamina como estrategia terapéutica para el cáncer. Exp Mol Med 2023, 55, (4), 706-715. DOI: [10.1038/s12276-023-00971-9](https://doi.org/10.1038/s12276-023-00971-9); Disponible en línea: <https://www.nature.com/articles/s12276-023-00971-9>.
5. Seyfried, T.N. El cáncer como enfermedad metabólica: sobre el origen, el manejo y la prevención del cáncer; Wiley, 2012.; Disponible en línea: <https://www.wiley.com/en-us/Cancer+as+a+Metabolic+Disease%3A+On+the+Origin%2C+Management%2C+and+Prevention+of+Cancer-p-9780470584927>.
6. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Características del cáncer: la próxima generación. Celda 2011, 144, (5), 646-74. DOI: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013); Disponible en línea: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411001279>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230>.
7. Cheng, R. De la mutación al metabolismo: toxinas, mitocondrias y terapia ortomolecular integrativa del cáncer (IOCT): implicaciones para ASCVD y T2DM. 2025. DOI: [10.20944/preprints202510.1142.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202510.1142.v1); Disponible en línea: <https://www.preprints.org/manuscript/202510.1142>.
8. Cheng, R.Z. De la mutación al metabolismo: toxinas ambientales y dietéticas como impulsores ascendentes de la disfunción mitocondrial y las enfermedades crónicas. 2025. DOI: [10.20944/preprints202509.1767.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.1767.v1); Disponible en línea: <https://www.preprints.org/manuscript/202509.1767/v1>.
9. Cheng, R.Z. De la mutación al metabolismo: análisis de la causa raíz de los impulsores iniciadores del cáncer. 2025. DOI: [10.20944/preprints202509.0903.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.0903.v1); Disponible en línea: <https://www.preprints.org/manuscript/202509.0903/v1>.

10. Levy, T.E. Epidemia oculta: las infecciones orales silenciosas causan la mayoría de los ataques cardíacos y cánceres de mama: Levy, JD: 9780983772873: Amazon.Com: Libros. Disponible en línea: https://www.amazon.com/Hidden-Epidemic-Infections-Attacks-Cancers/dp/0983772878/ref=sr_1_1?crid=27896O0DO4F8V&keywords=hidden+pandemic+by+levy&qid=1649867812&srefix=hidden+pandemic+by+levy%2Caps%2C88&sr=8-1 (consultado el 14 de abril de 2022).