



Aplicabilidad de Sotorasib y Adagrasib: actualidad y futuras proyecciones

Applicability of Sotorasib and Adagrasib: current and future projections

Aplicabilidade do Sotorasib e do Adagrasib: projeções atuais e futuras

Karol del Rosario Zúñiga Durazno ^I
karolzunigad@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-9127-759X>

Natalia Soledad Endara Ibarra ^{II}
nataliaendaraibarra@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-1001-199X>

Mei Li Cristina Cumbe Wang ^{III}
meilicristin97@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-7754-3217>

Cesar David Guerra Naranjo ^{IV}
dnaranjo@clonallyxcorporation.org
<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Educación
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de junio de 2025 ***Aceptado:** 24 de julio de 2025 * **Publicado:** 27 de agosto de 2025

- I. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- II. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- III. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- IV. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador

Resumen

Introducción: La familia de genes RAS (HRAS, KRAS y NRAS) codifica pequeñas GTPasas que regulan procesos celulares como proliferación, diferenciación y supervivencia. Sus mutaciones causan una activación constitutiva asociada a una biología tumoral agresiva, menor supervivencia global y resistencia a terapias convencionales. Durante décadas fueron considerados "indrogables", esto cambió con el descubrimiento del bolsillo alostérico Switch-II en la variante KRAS G12C, permitiendo el desarrollo de inhibidores covalentes dirigidos como Sotorasib y Adagrasib. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Scholar, PubMed y Lilacs con los términos de búsqueda "sotorasib OR adagrasib AND solid tumors". Se seleccionaron 28 artículos que fueron revisados a texto completo, descartándose 1 por no aportar información actualizada. Finalmente se analizó 27 artículos. **Resultados:** La combinación de inhibidores KRAS con otros fármacos antineoplásicos aumentó el ORR y la SLP, pero se debe tener en cuenta el mayor riesgo de toxicidad. Sotorasib y Adagrasib como tratamiento de primera línea continúan en ensayos clínicos, pero con resultados provisionales alentadores. Estudios in silico han identificado moléculas ya conocidas con actividad contra distintas variantes de KRAS (ej. afatinib, hidroxicloroquina, hidroxizina, entre otros). **Conclusión:** Adagrasib y Sotorasib marcan un hito terapéutico en el tratamiento de tumores avanzados con mutaciones KRAS, sin embargo, aún quedan interrogantes por resolver. Los hallazgos derivados de modelos in silico e in vitro deberán validarse en estudios preclínicos y clínicos, para ampliar las opciones terapéuticas para todas las variantes de RAS mutado, incluyendo aquellas actualmente sin alternativas farmacológicas efectivas.

Palabras Clave: Genes RAS; KRAS inhibidores; Tumores sólidos.

Abstract

Introduction: The RAS gene family (HRAS, KRAS, and NRAS) encodes small GTPases that regulate cellular processes such as proliferation, differentiation, and survival. Mutations in these genes cause constitutive activation associated with aggressive tumor biology, decreased overall survival, and resistance to conventional therapies. For decades, these genes were considered "undruggable," but this changed with the discovery of the Switch-II allosteric pocket in the KRAS G12C variant, allowing the development of targeted covalent inhibitors such as Sotorasib and Adagrasib. **Methods:** A literature review was conducted in the Scholar, PubMed, and Lilacs

databases using the search terms "sotorasib OR adagrasib AND solid tumors." Twenty-eight articles were selected and reviewed in full, discarding one for not providing updated information. A total of 27 articles were ultimately analyzed. Results: The combination of KRAS inhibitors with other antineoplastic drugs increased the ORR and PFS, but the increased risk of toxicity should be taken into account. Sotorasib and adagrasib as first-line treatment remain in clinical trials, but with encouraging interim results. In silico studies have identified known molecules with activity against different KRAS variants (e.g., afatinib, hydroxychloroquine, hydroxyzine, among others). Conclusion: Adagrasib and sotorasib mark a therapeutic milestone in the treatment of advanced tumors with KRAS mutations; however, many questions remain. The findings derived from in silico and in vitro models should be validated in preclinical and clinical studies to expand therapeutic options for all mutated RAS variants, including those currently without effective pharmacological alternatives.

Keywords: RAS genes; KRAS inhibitors; Solid tumors.

Resumo

Introdução: A família de genes RAS (HRAS, KRAS e NRAS) codifica pequenas GTPases que regulam processos celulares como a proliferação, diferenciação e sobrevivência. Mutações nestes genes causam ativação constitutiva associada a biologia tumoral agressiva, diminuição da sobrevivência global e resistência às terapêuticas convencionais. Durante décadas, estes genes foram considerados "indiferentes", mas isso mudou com a descoberta da cavidade alostérica Switch-II na variante KRAS G12C, permitindo o desenvolvimento de inibidores covalentes direcionados, como o Sotorasib e o Adagrasib. Métodos: Foi conduzida uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scholar, PubMed e Lilacs utilizando os termos de pesquisa "sotorasib OR adagrasib AND solid tumors". Vinte e oito artigos foram selecionados e revistos na íntegra, descartando um por não fornecer informação atualizada. Um total de 27 artigos foram finalmente analisados. Resultados: A combinação de inibidores do KRAS com outros medicamentos antineoplásicos aumentou a TRO e a SLP, mas o aumento do risco de toxicidade deve ser tido em conta. O sotorasibe e o adagrasibe como tratamento de primeira linha mantêm-se em ensaios clínicos, mas com resultados provisórios encorajadores. Estudos in silico identificaram moléculas conhecidas com atividade contra diferentes variantes do KRAS (por exemplo, afatinib, hidroxicloroquina, hidroxizina, entre outras). Conclusão: O adagrasibe e o sotorasibe representam

um marco terapêutico no tratamento de tumores avançados com mutações no KRAS; no entanto, muitas questões permanecem. Os resultados derivados de modelos in silico e in vitro devem ser validados em estudos pré-clínicos e clínicos para expandir as opções terapêuticas para todas as variantes mutadas do RAS, incluindo aquelas atualmente sem alternativas farmacológicas eficazes.

Palavras-chave: Genes RAS; Inibidores da KRAS; Tumores sólidos.

Introducción

El cáncer es una enfermedad compleja caracterizada por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que promueven la transformación maligna de células normales. Estas alteraciones confieren propiedades tumorales clave, como proliferación descontrolada, resistencia a la apoptosis, angiogénesis y, en etapas avanzadas, capacidad metastásica (Ruszkowska-Ciastek et al., 2024). A nivel global, el cáncer se ubica entre las primeras causas de mortalidad, con los tumores de mama, pulmón, colorrectal y próstata como los más prevalentes (OMS, 2020). Esta carga es particularmente crítica en la Región de las Américas, donde en el 2022 se reportaron 4,2 millones de nuevos casos y 1,4 millones de muertes, destacando que el 45,1% de los fallecimientos ocurrieron en personas menores de 70 años (PAHO, 2023).

En Ecuador, los datos de GLOBOCAN (2022) reflejan una incidencia ajustada de 152,7 casos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 76,0 por cada 100.000 habitantes. Los tumores más frecuentes, independientemente del sexo, son los de mama, próstata, estómago, colorrectal y cervicouterino. Sin embargo, el cáncer de pulmón y el colorrectal destacan por su alta letalidad, liderando las estadísticas de mortalidad en la región (PAHO, 2022).

1.1 Los genes *RAS*: estructura y relevancia clínica

La familia de genes *RAS* (Harvey, Kirsten y Neuroblastoma *RAS*) codifica pequeñas GTPasas que regulan procesos celulares fundamentales, incluyendo proliferación, diferenciación y supervivencia. Estas proteínas actúan como interruptores moleculares, alternando entre estados activos (unidos a GTP) e inactivos (unidos a GDP).

Constituyendo los segundos oncogenes más frecuentemente mutados en cáncer. Sus mutaciones conducen a una activación constitutiva, asociándose a una biología tumoral agresiva, menor

supervivencia global y resistencia a terapias convencionales (Rubinson et al., 2024; Patelli et al., 2021). *KRAS* es el miembro con mayor impacto clínico, presente en adenocarcinomas de alta mortalidad.

Tabla 1. Miembros de la familia *RAS* y su distribución tumoral

Gen	Origen de descubrimiento	Tumores asociados
KRAS	Virus del sarcoma de Kirsten (ratones)	Páncreas (86 %), colorrectal (40 %), CPNM (23-35 %).
NRAS	Neuroblastoma humano	Melanoma y neoplasias hematológicas
HRAS	Virus del sarcoma de Harvey (ratas)	Vejiga, tiroides, cabeza y cuello

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico.

Fuente: (Punekar et al., 2022).

1.2 Mecanismo de activación y vías de señalización

Su regulación normal, consta de un estado activo mediado por la unión al nucleótido guanosín trifosfato (GTP), mientras que su estado inactivo se da al unirse a la forma desfosforilada del anterior, guanosín difosfato (GDP). Los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) y las GTPasas son las encargadas de alternar entre los estados de encendido y apagado, puesto que los GEF ubicados en la membrana celular regulan la unión de la guanina con la GTPasa que hidroliza el GTP a GDP (Punekar et al., 2022).

Las mutaciones, como *KRAS G12C*, bloquean la hidrólisis de GTP, manteniendo *RAS* en un estado activo permanente, generando a una hiperactivación de vías clave como MAPK/ERK (proliferación celular), PI3K/AKT/mTOR (supervivencia y resistencia a apoptosis) y RAL-GEFs (transformación maligna y metástasis) (Indini et al., 2021).

1.3 Implicaciones terapéuticas

Estas mutaciones, principalmente *KRAS* (presentes en hasta el 35% de CPNM y 40% de cáncer colorrectal) son predictores de mala respuesta a anti-EGFR y demás tratamientos antineoplásicos. Su activación permanente promueve la angiogénesis, metástasis y evasión inmune (Dillon et al., 2021), por lo que se encuentran en la lista de biomarcadores que se deben identificar para el control de estas enfermedades (Monforte-Gasque et al., 2022).

1.4 Terapia dirigida contra *RAS*

Durante décadas, las proteínas *RAS*, particularmente *KRAS*, fueron consideradas "indrogables" (*undruggable*) debido a la ausencia de sitios de unión accesibles en su estructura tridimensional, la dificultad en el desarrollo de inhibidores competitivos por su alta afinidad por GTP y la resistencia intrínseca a terapias convencionales.

Este paradigma cambió con el descubrimiento del bolsillo alostérico Switch-II en la variante *KRAS G12C*, que permitió el desarrollo de inhibidores covalentes dirigidos. Entre ellos, Sotorasib y Adagrasib destacan por su capacidad de unirse irreversiblemente al residuo de cisteína 12 (resultante de la sustitución G12C), ubicado en el brazo corto del cromosoma 12, bloqueando así la activación de *KRAS* y restaurando parcialmente la regulación celular (Timar & Kashofer, 2020; Rathod et al., 2023).

Tabla 2. Inhibidores *KRAS G12C* aprobados por la FDA

Fármacos	Año de aprobación por la FDA	Ensayo clínico	Características
Sotorasib (LUMAKRAS™)	2021	CodeBreaK 100 (NCT03600883)	Terapia contra CPNM en adultos con mutación <i>KRAS G12C</i> confirmada y que se hayan sometido a una línea de terapia sistémica previa sin resultados favorables

Adagrasib (Krazati®)	2024	KRYSTAL-1 (NCT03785249)	Uso conjunto con cetuximab como tratamiento en adultos con cáncer colorrectal metastásico o localmente avanzado y con mutación KRAS G12C confirmada
----------------------	------	----------------------------	---

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico.

Fuentes: (Blair, 2021; Food and Drug Administration (FDA), 2024).

Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos que evalúan la monoterapia frente a combinaciones, como Sotorasib + inmunoterapia en CodeBreak 101, el uso en primera línea para CPNM y otros tumores sólidos con mutaciones *RAS* y mecanismos de resistencia (mutaciones secundarias en Y96D) y estrategias para superarlos (como inhibidores de SHP2) (Koga et al., 2021).

1.5 Mecanismo de acción de los inhibidores de *KRAS*

La mutación *KRAS G12C* (glicina sustituida por cisteína en el codón 12) representa un objetivo farmacológico único debido a su prevalencia en cánceres agresivos (CPNM, colorrectal), así como por la reactividad química del residuo de cisteína, que permite el desarrollo de inhibidores covalentes, y su peculiar actividad GTPasa residual de tipo casi silvestre (WT), que la diferencia de otras variantes *KRAS* por una ligera capacidad de ciclado de GTP a GDP (Sharma et al., 2024).

En estado normal, las proteínas GAP (*GTPase-Activating Proteins*) promueven la hidrólisis de GTP a GDP. En *KRAS G12C*, este mecanismo regulatorio falla, resultando en la acumulación del estado activo (unido a GTP), activación constitutiva de vías *downstream* (MAPK/ERK y PI3K/AKT) y proliferación celular descontrolada (Patelli et al., 2021).

Los fármacos (Sotorasib/Adagrasib) aprovechan tres características clave para una inhibición covalente:

1. Exposición del pocket Switch-II solo en el estado GDP-inactivo.

2. Cisteína 12 reactiva para unión covalente irreversible a uno de sus grupos tiol.
3. Bloqueo alostérico que impide la recarga a GTP.

Esto resulta en el secuestro permanente de *KRAS* en estado inactivo, reducción de señalización oncogénica e inducción de apoptosis en líneas celulares tumorales (Sharma et al., 2024; Patelli et al., 2021).

El dominio G de *RAS* (aminoácidos 1-169) contiene regiones críticas relacionadas a esta estrategia de inhibición covalente:

Tabla 3. Dominios funcionales y dinámica molecular

Región	Función	Relevancia Terapéutica
Bucle P	Unión a nucleótidos	Estabiliza conformación GDP
Switch I/II	Interacción con efectores (RAF, PI3K)	Bloqueo por inhibidores covalentes

Fuentes: (Patelli et al., 2021).

La transición entre estados conformacionales (Switch I/II) determina la accesibilidad del sitio de unión para fármacos (Canon et al., 2019). Tanto Sotorasib como Adagrasib inhiben de manera potente e irreversible *KRAS G12C* empleando los mecanismos mencionados, sin efecto sobre el WT (Dhillon, 2023), conduciendo así a la regresión de los tumores y la mejora de la eficacia antitumoral de otros tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia (Ganguly & Yoo, 2021).

2. Métodos

Para el siguiente estudio, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Scholar, PubMed y Lilacs de artículos publicados dentro del 2020 al 2025, sin restricción de idiomas. Los términos de búsqueda fueron “sotorasib OR adagrasib AND solid tumors”. La búsqueda arrojó 82 artículos en total, de los cuales se realizó la lectura de resúmenes para seleccionar los artículos a incluir en la revisión. Solamente 28 fueron seleccionados y se descartaron 54 debido a que eran artículos duplicados o que no corresponden a los objetivos de la investigación. Los 28 artículos

fueron revisados a texto completo, descartándose 1 por no aportar información actualizada. Finalmente se analizaron 27 artículos.

3. Resultados y Discusión

3.1 Adagrasib en Cáncer Colorrectal (CCR) metastásico

El fármaco Adagrasib se encuentra aprobado como una terapia innovadora para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) sometidos a tratamientos previos sin resultados alentadores. Como se puede observar en la Tabla 4, los resultados del ensayo KRYSTAL-1 señalan a la combinación terapéutica de Adagrasib+Cetuximab como la más efectiva a comparación de la monoterapia con Adagrasib, duplicando la respuesta al tratamiento (ORR) (46% vs. 23%) y mejorando la supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.9 a 5.6 meses, sugiriendo un efecto sinérgico al bloquear simultáneamente *KRAS G12C* y *EGFR*.

Sin embargo, la supervivencia global (SG) resultó mayor al administrar solamente Adagrasib, puesto que los pacientes presentaron una media de 19.8 vs. 13.4 meses de terapia combinada (Yaeger et al., 2022). Posiblemente atribuible al mayor tiempo de seguimiento (20.1 vs. 17.5 meses) y a diferencias en el manejo de toxicidades.

Tabla 4. Aplicabilidad de Adagrasib en el CCR metastásico con mutación *KRAS G12C*

Terapia	Respuesta al tratamiento % (IC)	TRM Meses	SLP Meses (IC)	SG Meses (IC)	Seguridad	Ensayo Clínico
Adagrasib (600 mg BID) + Cetuximab IV	46% (95% IC, 28 a 66)	1.4	6.9 (95% IC, 5.4- 8.1)	13,4 (95% IC, 9.5- 20.1)	Los EARTs de cualquier grado, relacionados con el tratamiento, ocurrieron en el 100% de los pacientes (n=32/32).	KRYSTAL-1 (NCT03785249)

Adagrasib (600 mg BID)	23% (95% IC, 12 a 39)	1.5	5,6 (95% IC, 4.1 a 8.3)	19,8 (95% IC, 12.5 a 23.0)	Los EARTs de cualquier grado, relacionados con el tratamiento, ocurrieron en el 93% de los pacientes (n=41/44).	KRYST AL-1 (NCT03 785249)
------------------------	-----------------------	-----	-------------------------	----------------------------	---	---------------------------

IC: Intervalo de Confianza, **TRM:** Tiempo de Respuesta Media, **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión, **SG:** Supervivencia Global, **EART:** Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento

Fuentes: (Yaeger et al., 2022) (Scott, 2024).

Otro punto clave es la seguridad, puesto que la terapia combinada reportó eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) en todos los pacientes del grupo, mientras que en la monoterapia fue solamente el 93 %. De acuerdo a Yaeger et al. (2022), la mayoría de estos fueron manejables, no conllevaron a mayores problemas de seguridad y toxicidad luego de reducir la dosis y ninguno ameritó la interrupción de tratamiento.

El cetuximab ha sido empleado en conjunto con otros tratamientos antineoplásicos, como radioterapia, FOLFOX6, irinotecán, entre otros (Muraro et al., 2021). Entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran las reacciones relacionadas con la perfusión, trastornos respiratorios, reacciones cutáneas y alteraciones electrolíticas (European Medicines Agency, 2009). Esta información se correlaciona con el hecho de que el 100% de la terapia combinada hayan reportado un efecto adverso a diferencia de la monoterapia que solamente fue un 93%, puesto que en el caso de los primeros, se reportó disnea, dermatitis acneiforme, piel seca, erupción maculopapular, hipomagnesemia y reacción relacionada con la infusión, que se pueden atribuir al uso de cetuximab, dado que el otro grupo no reportó ninguno de estos.

La implicación clínica de estos resultados sugiere en ciertos perfiles seleccionados, como comorbilidades cardiovasculares, preferir la monoterapia, evitando así la toxicidad por cetuximab.

Para la terapia combinada, es necesaria una monitorización estrecha de función renal, piel (dermatitis) y reacciones a infusión.

3.2 Sotorasib en Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

Desde su aprobación para CPNM con mutación *KRAS G12C*, Sotorasib se ha evaluado en múltiples combinaciones, cuyos ensayos (mayoritariamente en Fase II/III) tendrán resultados definitivos hacia 2028. No obstante, datos preliminares (Tabla 5) revelan hallazgos promisorios.

Tabla 5. Aplicabilidad de Sotorasib en el CPNM avanzado con mutación *KRAS G12C*

Terapia	Respuesta al tratamiento % (IC)	TRM Meses	SLP Meses (IC)	SG Meses (IC)	Seguridad	Ensayo Clínico
Sotorasib (120 - 960 mg QD) + pembrolizumab (200mg IV)	32 % (95 % IC, 13 a 57)	N/R	N/R	14.1 (95 % IC, 6.2 a 17.8)	Los EARTs de cualquier grado ocurrieron en el 89 % de los pacientes (n=17/19)	CodeBrea K 100/101 (NCT0360 0883)
Sotorasib (120 - 960 mg QD) + atezolizumab (1200mg IV)	20 % (95 % IC, 3 a 56)	N/R	N/R	11.5 (95 % IC, 5.0 a NR)	Los EARTs de cualquier grado ocurrieron en el 90% de los pacientes (n=9/10)	CodeBrea K 100/101 (NCT0360 0883)
Sotorasib (960 mg QD)	28,1 % (95 % IC, 21,5-35)	N/R	5.62 (95% IC, 4,27 a 7,75)	N/R	Los EARTs graves ocurrieron en el 53.85% de los pacientes (n=91/169)	CodeBrea K 200 (NCT0430 3780)

monoterapia					Los EARTs no graves ocurrieron en el 89.35% de los pacientes (n=151/169)	
-------------	--	--	--	--	--	--

IC: Intervalo de Confianza, **TRM:** Tiempo de Respuesta Media, **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión, **SG:** Supervivencia Global, **N/R:** No reporta

Fuentes: (Li et al., 2022). (Liguori et al., 2025).

La combinación de Sotorasib + Pembrolizumab (S+P) es la que mayor respuesta ha logrado (32 %), en comparación con Sotorasib + Atezolizumab (S+A) y Sotorasib como monoterapia (S), con un 20 % y 28.1 % respectivamente, sugiriendo sinergia entre inhibición de *KRAS G12C* y PD-1. Entre las dos combinaciones, la SG del S+P es la mejor, con un promedio de 14.1 vs. 11.5 meses de S+A, aunque con seguimiento limitado. De los tres grupos, solamente se conoce la SLP de la monoterapia (5.62 meses), comparable a estudios pivotaes (CodeBreak 100).

En cuanto a la seguridad, se mantiene la tendencia de S+P como el mejor de los tres grupos. A diferencia del caso anterior con el Adagrasib, en este caso la monoterapia no reportó un menor número de EARTs si lo comparamos con los otros grupos. Sin embargo, se debe tener en cuenta el mayor número de población. Según reporta Li et al. (2022), en los grupos de las terapias combinadas se encontró mayor incidencia de EARTs de grado 3 y 4, sobre todo elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad. Esta información se correlaciona con las fichas técnicas de la Agencia de Medicamentos Europea de 2015 y 2017 sobre pembrolizumab y atezolizumab respectivamente, en las que se indica que estos anticuerpos monoclonales humanizados y producidos mediante tecnología de ADN recombinante causan un incremento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), llegando a requerir de la suspensión total del tratamiento en casos graves. Según reporta el estudio, el manejo de los pacientes que presentaron estos efectos fue la discontinuación del tratamiento y la administración de corticoesteroides, obteniendo buen resultado.

En pacientes que se administre terapia combinada, se deberá llevar una monitorización estrecha de enzimas hepáticas y evitar su administración en casos de enfermedad hepática preexistente e historial de toxicidad grave con inmunoterapia.

3.3 Sotorasib y Adagrasib en tumores sólidos diferentes a CCR y CPNM

En cuanto a la aplicabilidad de ambos fármacos para diferentes tipos de cáncer, la Tabla 6 resume los hallazgos más relevantes. Adagrasib muestra mayor respuesta al tratamiento (35.1 %) en comparación a Sotorasib (14.3 %) en tumores sólidos avanzados o irreseccables con mutación *KRAS G12C* confirmada, sobre todo para cáncer de endometrio y páncreas. Posiblemente debido a su tiempo de vida media prolongada (24h vs. 5h de Sotorasib), permitiendo una mayor cobertura farmacológica y a una penetración tisular superior, especialmente en tumores con microambientes fibrosos, como el cáncer de páncreas.

No se pudieron encontrar datos relevantes en cuanto a otros tumores en los que sí se haya probado ambas terapias, especialmente en el caso de Adagrasib, por lo que solo se realiza la comparación de los dos tipos de cáncer ya mencionados.

Respecto a la seguridad, un 45% de todos los EARTs reportadores con Sotorasib fueron serios, salvo un paciente que discontinuó el tratamiento por niveles demasiado elevados de ALT y AST, el resto de los casos fueron manejables con reducción de dosis y administración de glucocorticoides (Hong et al., 2020). Adagrasib presentó una perfil más manejable, con toxicidades principalmente gastrointestinales y cardiovasculares de grado 3 (25.4%) y de grado 4 (1.58%), no se reportó ningún evento de Grado 5 ni tampoco hubo casos que ameriten la interrupción del tratamiento.

Tabla 6. Aplicabilidad de Sotorasib y Adagrasib en tumores sólidos con mutación *KRAS G12C*, diferentes a CCR y CPNM.

Terapia	Tipo de cáncer y SLP Meses (IC)	Respuesta al tratamiento % (IC)	Seguridad
---------	------------------------------------	---------------------------------------	-----------

<p>Sotorasib (cohortes de aumento y expansión de dosis de 180,360,720 y 960 mg en 4 cohortes)</p>	<p>Pancreático 4.4 (N/R) Endometrio 6.9 (N/R) Apéndice 2.7 (N/R) Melanoma 5.6 (N/R)</p>	<p>14.3 (95 % IC, 4.03 a 32.67)</p>	<p>Los EARTs de cualquier grado ocurrieron en el 96.9 % de los pacientes (n=125/129) Un 45 % fueron serios (n=58/129)</p>
<p>Adagrasib (600 mg BID)</p>	<p>Pancreas 8.0 (95% IC, 5.2 a 11.8) Endometrio 20.6 (95% IC, 19.5 a NR) Apéndice NR Melanoma NR</p>	<p>35.1 (95 % IC, 22.9 a 48.9)</p>	<p>Los EARTs de cualquier grado ocurrieron en el 96.8 % de los pacientes (n=61/63)</p>

IC: Intervalo de Confianza, **TRM:** Tiempo de Respuesta Media, **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión, **SG:** Supervivencia Global, **N/R:** No reporta

Fuentes: (Hong et al., 2020). (Bekaii-Saab et al., 2023).

Estos resultados, sugieren que Adagrasib podría preferirse en tumores con alta fibrosis, como el de páncreas, y en pacientes con riesgo de hepatotoxicidad. Mientras que Sotorasib sería una mejor opción si hay contraindicaciones para el anterior, como QT prolongado basal.

3.4 Sotorasib y Adagrasib como tratamiento de primera línea

El ensayo KRISTAL-7 ha hecho público resultados preliminares sobre la terapia combinada de Adagrasib (400 mg BID) + Pembrolizumab (2000 mg cada 3 semanas) en pacientes con CPNM *KRAS G12C* sin tratamiento previo, evidenciando un ORR del 63 % que resulta prometedora en comparación a la quimioterapia e inmunoterapia estándar. La tasa de EART de cualquier grado fue del 94%, la mayoría manejables de grados 1-2, solamente un 15% presentó hepatotoxicidad grado 3-4 que requirió ajuste de dosis en ciertos casos (ESMO Immuno-Oncology Congress, 2022,

LBA4). De mantenerse estos resultados en análisis posteriores, esta terapia tiene el potencial para convertirse en el nuevo estándar de primera línea en el CPNM.

El ensayo fase III CodeBreaK 202 (NCT04185883) evalúa la aplicación de Sotorasib más quimioterapia doble con platino en pacientes con CPNM avanzado sin tratamiento previo. Sus resultados preliminares han sido alentadores, señalando un ORR del 65%, una tasa de control de enfermedad del 100 % (en estudios previos esta era solo del 70-80 %) y una SLP de 10.8 meses, superior a los 6-8 meses del régimen estándar. En cuanto a la seguridad, el 92% de los pacientes presentó EART, casi la mitad de grado 3-4, principalmente neutropenia, trombocitopenia y anemia (T. Li et al., 2024, abstr 8512).

Todavía se están analizando sus combinaciones con otras terapias que aumenten su actividad potencial y evadan de mejor manera los mecanismos de resistencia, se espera tener resultados concluyentes en 2028.

3.5 Últimos avances en terapia de inhibidores RAS

En CCR con mutación *KRAS G12C*, se ha identificado un mecanismo clave de resistencia: la retroalimentación adaptativa mediada por *EGFR*, que reactiva las vías RAS-MAPK tras la inhibición de *KRAS*. Para contrarrestarlo, se están evaluando combinaciones con anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), reflejando hasta el momento un aumento tanto en la tasa de respuesta objetiva (ORR) como de beneficio clínico significativo, incluso en pacientes pretratados. Un caso reportado mostró respuesta medible al mes de iniciar Sotorasib + cetuximab, con reducción del 30% en lesiones metastásicas (Rubinson et al., 2024).

Se ha encontrado también una retroalimentación inducida por Sotorasib y Adagrasib que activa las vías IRS1/2 y STAT3, conllevando a una resistencia a la terapia y la activación de células madre cancerosas (CMCs). Purple Biotech ha diseñado un fármaco de molécula pequeña denominado NT219 que suprime las CMCs mediante la inhibición dual de IRS1/2 y STAT3. En ensayos *in vitro* la administración conjunta de NT219 + Sotorasib ha demostrado una sinergia que suprime el crecimiento de CMCs y la resistencia farmacológica, al inhibir la activación de las vías antes mencionadas. Esto representa una nueva forma de enfrentar la resistencia a inhibidores *KRAS* y la recurrencia de tumores (Reuveni et al., 2024).

Estudios *in silico* mediante cribado virtual basado en farmacóforos identificaron moléculas con actividad contra distintas variantes de *KRAS*:

Tabla 7. Descubrimientos *in silico*: Nuevos Inhibidores Potenciales

Mutación	Fármacos Promisorios	Mecanismos Propuestos
KRAS G12C	Afatinib Osimertinib Hidroxicloroquina Hidroxizina Flufenazina Zuclopentixol Doxapram.	- Unión al surco H95, bloqueo conformacional. - Inhibición alostérica de la forma mutante

Fuente: (Kumar et al., 2023).

Para futuros estudios, se podría considerar la evaluación *in vitro/in vivo* de estas moléculas para confirmar su eficacia y seguridad, aumentando así la ventana de oportunidad en el tratamiento de los tumores sólidos con mutaciones *RAS*.

4. Conclusiones

- Los fármacos Adagrasib y Sotorasib marcan un hito terapéutico en el tratamiento de tumores avanzados con mutaciones *KRAS*, anteriormente considerados "intratables". Los estudios más recientes demuestran que las terapias combinadas, con anticuerpos anti-EGFR (cetuximab) o inmunoterapias (anti PD-1), logran mayores tasas de respuesta en comparación con la monoterapia, especialmente en cáncer colorrectal (CCR) y pulmón no microcítico (CPNM). No obstante, este beneficio viene acompañado de un perfil de toxicidad incrementado, que requiere un manejo clínico riguroso para garantizar la seguridad de los pacientes.

- En cuanto a su aplicación en otros tipos de cáncer, Adagrasib ha mostrado resultados prometedores en tumores como el cáncer de endometrio, aunque la evidencia aún es limitada debido al tamaño reducido de las cohortes estudiadas. Serán necesarios ensayos más amplios que incluyan pacientes con mutaciones en *KRAS*, *NRAS* o *HRAS*, estas últimas menos frecuentes pero igualmente desafiantes, para confirmar su eficacia en un espectro más amplio de neoplasias.

Dado que la aprobación de estos fármacos es reciente, aún quedan interrogantes por resolver, particularmente sobre su interacción con otras vías de señalización involucradas en la resistencia tumoral y la recurrencia. Para abordar estos desafíos, se están explorando nuevas combinaciones, desde moléculas innovadoras (como NT219, inhibidor de IRS1/2-STAT3) hasta fármacos ya conocidos (afatinib, hidroxicloroquina, etc.). Además, los hallazgos derivados de modelos *in silico* e *in vitro* deberán validarse en estudios preclínicos y clínicos, con el objetivo de ampliar las opciones terapéuticas para todas las variantes de *RAS* mutado, incluyendo aquellas actualmente sin alternativas farmacológicas efectivas.

Referencias

1. Bekaii-Saab, T. S., Yaeger, R., Spira, A. I., Pelster, M. S., Sabari, J. K., Hafez, N., Barve, M., Velastegui, K., Yan, X., Shetty, A., Der-Torossian, H., & Pant, S. (2023). Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 41(25), 4097–4106. doi: 10.1200/JCO.23.00434
2. Blair, H. A. (2021). Sotorasib: First Approval. *Drugs*, 81, 1573–1579. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01574-2>
3. Canon, J., Rex, K., Saiki, A. Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., Gaida, K., Holt, T., Knutson, C. G., Koppada, N., & Lipford, J. R. (2019). The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*, 575, 217–223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
4. Dhillon, S. (2023). Adagrasib: First Approval. *Drugs*, 83(3), 275-285. doi: 10.1007/s40265-023-01839-y.
5. Dillon, M., Lopez, A., Lin, E., Sales, D., Perets, R., & Jain, P. (2021). Progress on Ras/MAPK Signaling Research and Targeting in Blood and Solid Cancers. *Cancers*, 13(20), 50-59. <https://doi.org/10.3390/cancers13205059>
6. ESMO Immuno-Oncology Congress. (2022). Positive results for combination in KRAS G12C-mutated NSCLC. ESMO Daily Reporter. Retrieved April 19, 2025, from <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-immuno-oncology-congress-2022/other-news/positive-preliminary-results-for-combination-therapy-with-adagrasib-in-kras-g12c-mutated-nsclc>
7. European Medicines Agency. (2009). Erbitux. Cetuximab. Erbitux, INN-cetuximab. Retrieved 02 22, 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/erbitux-epar-summary-public_en.pdf
8. European Medicines Agency. (2015). Keytruda, INN-pembrolizumab. Keytruda. Retrieved 02 22, 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf

9. European Medicines Agency. (2017). Tecentriq, INN-atezolizumab. Tecentriq. Retrieved 02 22, 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
10. Food and Drug Administration (FDA). (2024). FDA grants accelerated approval to adagrasib with cetuximab for KRAS G12C-mutated colorectal cancer. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-adagrasib-cetuximab-kras-g12c-mutated-colorectal-cancer>
11. Ganguly, A., & Yoo, E. (2021). Sotorasib, un inhibidor de KRAS G12C para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Trends Pharmacol Sci*, 43(6), 536–537. doi: 10.1016/j.tips.2022.03.011
12. GLOBOCAN. (2022). Country Fact Sheet: Ecuador. CanScreen5. Retrieved Enero 22, 2025, from <https://canscreen5.iarc.fr/?page=countryfactsheet&q=ECU>
13. Hong, D. S., Fakhri, M. G., Strickler, J. H., Desai, J., Durm, G. A., Shapiro, G. I., Falchook, G. S., Price, T. J., Sacher, A., Denlinger, C. S., & Bang, Y. J. (2020). KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *The new england journal of medicine*, 383(13). DOI: 10.1056/NEJMoa1917239
14. Indini, A., Rijavec, E., Ghidini, M., Cortellini, A., & Grossi, F. (2021). Targeting KRAS in Solid Tumors: Current Challenges and Future Opportunities of Novel KRAS Inhibitors. *Pharmaceutics*, 13(5), 653. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050653>
15. Koga, T., Suda, K., Fujino, T., Ohara, S., Hamada, A., Nishino, M., Chiba, M., Shimoji, M., Takemoto, T., Arita, T., Gmachl, M., Hofmann, M. H., Soh, J., & Mitsudomi, T. (2021). KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In Vitro Experiments. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(8), 1321–1332. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.015
16. Kumar, U., Polachirakkal Varghese, R., Preethi, V. A., Priya Doss, C. G., & Zayed, H. (2023). Identification of Potential Inhibitors Targeting GTPase-Kirsten RAt Sarcoma Virus (K-Ras) Driven Cancers via E-Pharmacophore-Based Virtual Screening and Drug Repurposing Approach. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 28(11). DOI: 10.31083/j.fbl2811288
17. Li, B. T., Falchook, G. S., Durm, G. A., Burns, T. F., Skoulidis, F., Ramalingam, S. S., Spira, A., Bestvina, C. M., & Goldberg, S. B. (2022). OA03.06 CodeBreak 100/101: First

25. Punekar, S. R., Velcheti, V., Neel, B. G., & Wong, K. K. (2022). The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*, 19(10), 637-655. doi: 10.1038/s41571-022-00671-9
26. Rathod, L. S., Dabhade, P. S., & Mokale, S. N. (2023). Recent progress in targeting KRAS mutant cancers with covalent G12C-specific inhibitors. *Drug Discovery Today*, 8(5). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103557>
27. Reuveni, H., Al-Hallak, M. N., Motorwala, S., Beal, E., Kim, S., Beydoun, R., Dyson, G., El-Rayes, B., Chen, H., Philip, P. A., Shields, A. F., Pasche, B., Sigalov, K., Ben-David, H., Miron, D., & Azmi, A. (2024). NT219, a dual inhibitor of IRS1/2 and STAT3, suppresses cancer stem cell-mediated resistance to KRAS G12C and KRAS G12D inhibitors in solid tumors. Presented at the AACR Annual Meeting 2024. <https://purple-biotech.com/wp-content/uploads/2024/04/Reuveni-AACR-2024-KRAS.pdf>
28. Rubinson, D. A., Tanaka, N., de la Cruz, F. F., Kapner, K. S., Rosenthal, M. H., Norden, B. L., Barnes, H., Ehnstrom, S., Morales-Giron, A. A., Brais, L. K., Lemke, C. T., Aguirre, A. J., & Corcoran, R. B. (2024). Sotorasib Is a Pan-RASG12C Inhibitor Capable of Driving Clinical Response in NRASG12C Cancers. *Cancer Discovery*, 14(5), 727-736. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-1138
29. Ruszkowska-Ciastek, B., Kwiatkowska, K., Marques-da-Silva, D., & Lagoa, R. (2024). Cancer Stem Cells from Definition to Detection and Targeted Drugs. *Int. J. Mol. Sci*, 25(7), 3903. 10.3390/ijms25073903
30. Scott, R. (2024). Adagrasib/Cetuximab Combo Receives Priority Review From the FDA for KRAS G12C–Mutant CRC. *Oncology Nursing News*. Retrieved 02 20, 2025, from <https://www.oncnursingnews.com/view/adagrasib-cetuximab-combo-receives-priority-review-from-the-fda-for-kras-g12c-mutant-crc>
31. Sharma, A. K., Pei, J., Yang, Y., Nissley, D. V., McCormick, F., & Maciag, A. E. (2024). Revealing the mechanism of action of a first-in-class covalent inhibitor of KRASG12C (ON) and other functional properties of oncogenic KRAS by 31P NMR. *JBC Communication*, 300(2), 105650. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.105650
32. Timar, J., & Kashofer, K. (2020). Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39, 1029–1038. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09915-5>

33. T. Li, B., Melson Clarke, J., Felip, E., Ruffinelli, J. C., Garrido, P., Zugazagoitia, J., Goldberg, S. B., Ramalingam, S. S., & Victoria, I. (2024). Sotorasib plus carboplatin and pemetrexed in KRAS G12C advanced NSCLC: Updated analysis from the international CodeBreak 101 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42(16; abstr 8512). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.85
34. Yaeger, R., Weiss, J., Pelster, M. S., Spira, A. I., Barve, M., Ou, S.-H. I., & Leal, T. A. (2022). Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *The New England Journal of Medicine*, 388(1), 44 - 54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).