



Nuevas tecnologías e innovaciones en el tamizaje del cáncer de pulmón

New technologies and innovations in lung cancer screening

Marisol Arroyo-Hernández¹, Andrés F. Cardona², Oscar Arrieta^{1*}

¹Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología - INCan, Ciudad de México, México

²Unidad Funcional de Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Aceptado: 10 mayo 2025

Publicado: 18 noviembre 2025

*Correspondencia: Oscar Arrieta. ogarrieta@gmail.com

Resumen

El cáncer de pulmón sigue siendo un importante problema de salud a nivel global. Su incidencia alcanzó su punto máximo en la década de 1990 y comenzó a disminuir a principios del siglo XXI gracias a diversas intervenciones como la prevención, el diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento. Si bien la incidencia ha disminuido notablemente en hombres, se ha estabilizado en mujeres. Asimismo, las tasas de mortalidad han disminuido. Los esfuerzos actuales se centran en el diseño e implementación de métodos de diagnóstico temprano eficientes, en particular mediante la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT), que ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia.

Históricamente, el cáncer de pulmón ha estado asociado al tabaquismo; sin embargo, afecta cada vez más a los no fumadores en todo el mundo, especialmente en Asia Oriental, donde su prevalencia es mayor entre las mujeres no fumadoras. Análisis proteogenómicos exhaustivos del cáncer de pulmón en no fumadores han revelado factores de susceptibilidad genética únicos, como la enzima de edición del ARNm de la apolipoproteína B, la firma mutacional similar a la de polipéptidos catalíticos y las firmas ambientales que incluyen diversos carcinógenos.

Las recientes iniciativas de cribado mediante LDCT en no fumadores subrayan la viabilidad y la importancia de considerar los antecedentes familiares de cáncer de pulmón y los riesgos ambientales. Además, la contaminación atmosférica sigue siendo un factor de riesgo significativo, lo que exige políticas de cribado más amplias, más allá de los fumadores habituales, para incluir a personas en riesgo debido a otros factores, como la exposición ocupacional a sustancias como el sílice, el asbesto o el radón, y la exposición a subproductos de combustión.

Otro desafío en la detección del cáncer de pulmón radica en la notable tasa de falsos positivos asociada al LDCT. Independientemente de si se utiliza el diámetro o el volumen como criterio para identificar nódulos pulmonares sospechosos, muchos casos benignos se someten a procedimientos diagnósticos invasivos. Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de métodos no invasivos para aumentar la precisión diagnóstica del LDCT. Uno de estos enfoques es la nariz electrónica (eNose), que emula el sistema olfativo humano mediante el uso de sensores para detectar la respuesta a los compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aliento exhalado. La premisa subyacente es que las desviaciones del metabolismo durante la enfermedad y los procesos patológicos locales resultan en perfiles de COV distintos en el aliento exhalado de los pacientes.

El concepto de inteligencia artificial, que incluye sistemas radiómicos y radiogenómicos, es prometedor y ha suscitado considerable interés. Sin embargo, a pesar de numerosos estudios, la búsqueda de nuevas estrategias diagnósticas, ya sean individuales o combinadas, como biomarcadores fiables sigue siendo difícil de alcanzar.

Palabras clave: Diagnóstico precoz. Radiómica. Radiogenómica. Biopsia líquida. Firma genómica. Rscendencia.

Abstract

Lung cancer remains a significant global health concern, with its incidence peaking in the 1990s and beginning to decline in the early 21st century due to various interventions such as prevention, early diagnosis, and advancements in treatments. While there has been a notable decrease in incidence among males, it has plateaued among females. Similarly, mortality rates have seen a decline. Current efforts were focused on efficient screening methods, particularly through low-dose computed tomography (LDCT), which has proven to enhance survival rates and is crucial for early detection.

Historically associated with tobacco smoking, lung cancer is increasingly affecting non-smokers worldwide, particularly in East Asia, where its prevalence continues to rise among females and non-smokers. Comprehensive proteogenomic analyses of non-smoking lung cancer have revealed unique genetic susceptibility factors, including the apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like mutational signature, and environmental carcinogen-like signatures, which may play a crucial role.

Recent LDCT screening initiatives for non-smokers underscore the feasibility and significance of considering family history of lung cancer and environmental risks. Moreover, air pollution remains a significant risk factor, necessitating broader screening policies beyond heavy smokers to include individuals at risk due to other factors such as occupational exposure to substances like silica, asbestos, or Radon, and exposure to combustion byproducts or incomplete burning.

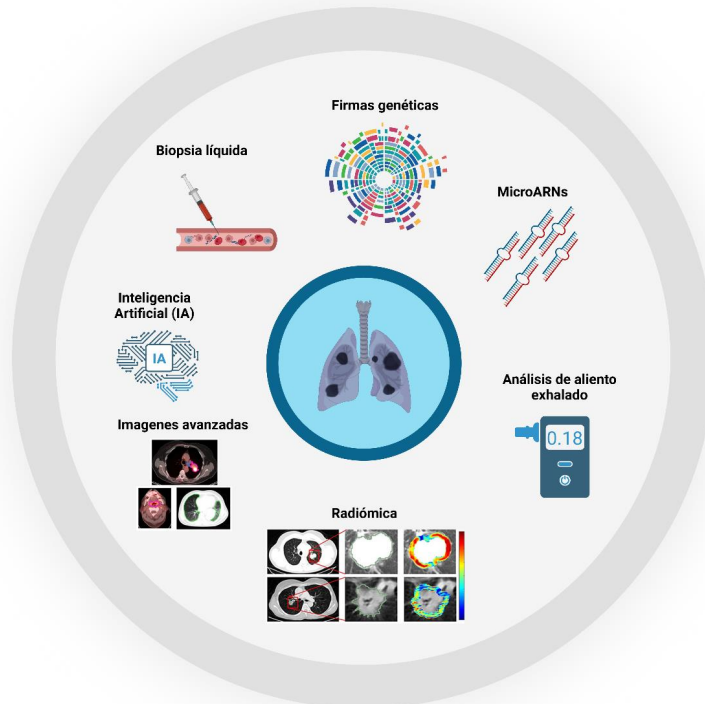
Another challenge in detecting lung cancer lies in the notable false-positive rate associated with LDCT. Regardless of whether diameter or volume is used as a criterion to identify suspicious lung nodules, many benign cases undergo invasive diagnostic procedures. Hence, there is a pressing need for noninvasive methods to augment the diagnostic accuracy of LDCT. One such approach is the electronic nose (eNose), which emulates the human olfactory system by employing sensors to detect responses to volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath. The underlying premise is that deviations in metabolism during disease and local pathologic processes result in distinct VOC profiles in the exhaled breath of patients.

The concept of artificial intelligence, including radiomics and radiogenomics systems, holds promise and has garnered considerable interest. However, despite numerous studies, the quest to identify a single or a constellation of new diagnostic strategies as reliable biomarkers remains elusive.

Keywords: Early diagnosis. Radiomics. Radiogenomics. Liquid biopsy. Genomic signature. Ancestry.

Resumen gráfico

Nuevas tecnologías e innovaciones en el tamizaje del cáncer de pulmón



Puntos clave

- El diagnóstico temprano del cáncer de pulmón con tomografías computarizadas de baja dosis ha demostrado un impacto significativo, reduciendo la mortalidad atribuible a la enfermedad en aproximadamente entre un 20-25%. Esta reducción de la mortalidad es considerable, y los programas de cribado se recomiendan cada vez más para personas con alto riesgo por tabaquismo. El estudio NLST informó una tasa de falsos positivos del 23%, mientras que el NELSON mostró una cifra del 10%. Los programas de cribado para el cáncer de pulmón se consideran costoefectivos; algunos estudios estiman una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de alrededor de veinte mil euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.
- La inteligencia artificial (IA) está revolucionando el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón al mejorar la detección de nódulos, reducir los falsos positivos y, potencialmente, permitir un diagnóstico más temprano y preciso. Los algoritmos de IA pueden analizar tomografías computarizadas para identificar posibles nódulos pulmonares e incluso predecir el riesgo de cáncer de pulmón. Esto puede conducir a estrategias de cribado más personalizadas y, potencialmente, mejorar la supervivencia.
- La radiómica, la extracción y el análisis de características cuantitativas de imágenes médicas ofrecen una perspectiva prometedora para mejorar el cribado del cáncer de pulmón al mejorar la precisión en la detección y caracterización de los nódulos pulmonares. Al transformar las imágenes tradicionales en datos numéricos, la radiómica puede ayudar a diferenciar entre lesiones benignas y malignas, lo que podría reducir los falsos positivos y mejorar la eficacia de los programas de cribado.
- Las biopsias líquidas presentan numerosas ventajas, como su carácter no invasivo, el menor costo, su potencial para realizar pruebas genómicas, la capacidad de monitorizar la evolución tumoral durante el tratamiento y la utilidad para superar la heterogeneidad tumoral. Las posibles aplicaciones clínicas de la biopsia líquida incluyen el cribado, el diagnóstico, la detección de enfermedad residual mínima (ERM) tras la cirugía, la identificación de mutaciones tratables, la monitorización de la respuesta al tratamiento, y el manejo de la resistencia al tratamiento. Si bien se han aprobado varias aplicaciones clínicas de la biopsia líquida para la selección de terapias en el cáncer de pulmón, su papel en la detección temprana del cáncer de pulmón es prometedor y se encuentra en evolución.

Introducción

El tamizaje del cáncer de pulmón ha evolucionado significativamente gracias a los avances tecnológicos y al creciente conocimiento científico, lo que ha permitido reducir la mortalidad asociada a esta neoplasia, un propósito ampliamente documentado y respaldado por la evidencia. La tomografía de baja dosis (TCBD) constituye una herramienta estándar para el tamizaje; sin embargo, presenta limitaciones importantes. Se estima que aproximadamente el 20% de los individuos evaluados por LDCT resultan con hallazgos positivos que requieren seguimiento, aunque solo el 1% es finalmente diagnosticado con cáncer de pulmón. Esta elevada tasa de falsos positivos conlleva un uso innecesario de recursos clínicos y puede generar angustia en los pacientes¹.

Uno de los principales desafíos del tamizaje con TCBD es la caracterización adecuada de los nódulos pulmonares indeterminados, cuya naturaleza no siempre puede definirse con precisión mediante imagenología. En este contexto, se ha identificado una necesidad crítica de incorporar biomarcadores moleculares que mejoren la precisión diagnóstica y contribuyan a evitar intervenciones invasivas innecesarias. Además, estos biomarcadores podrían tener valor pronóstico, facilitando la estratificación de riesgo en pacientes con tumores en estadios tempranos detectados por tamizaje. El sobrediagnóstico, las dificultades logísticas y la variabilidad en los criterios de selección también representan desafíos actuales. Ante este panorama, se ha propuesto la integración de pruebas complementarias que no solo mejoren la precisión diagnóstica, sino que también permitan personalizar el tamizaje, optimizar el uso de recursos sanitarios y maximizar el impacto clínico en poblaciones de alto riesgo.

La incorporación de herramientas basadas en inteligencia artificial y modelos computacionales avanzados podría acelerar estos desarrollos, siempre que se sustenten en la recolección sistemática y estandarizada de muestras dentro del contexto del tamizaje. Asimismo, será fundamental evaluar la

rentabilidad económica de estas estrategias e identificar soluciones a las barreras regulatorias que obstaculizan su adopción. A pesar de los desafíos pendientes, el potencial transformador de estas innovaciones promete mejorar significativamente la eficiencia y efectividad del tamizaje del cáncer de pulmón.

Inteligencia Artificial (IA)

La expansión de la inteligencia artificial (IA) en el ámbito de la radiología se ha consolidado sobre dos pilares esenciales: el aprendizaje automático (*machine learning*) y el aprendizaje profundo (*deep learning*). El aprendizaje automático emplea métodos estadísticos para generar automáticamente reglas a partir de datos de entrenamiento, lo que permite la identificación eficiente de patrones en grandes volúmenes de información. En ciertos escenarios clínicos, esta tecnología ha demostrado superar la precisión de la evaluación humana. Por otro lado, el aprendizaje profundo se distingue por su capacidad de procesar datos en bruto sin necesidad de preprocesamiento manual. Sus algoritmos, basados en redes neuronales profundas con múltiples capas, aprenden representaciones jerárquicas complejas mediante el análisis progresivo de los datos, lo que permite descubrir relaciones intrínsecas de manera autónoma².

Entre las arquitecturas más utilizadas en medicina se encuentra la red neuronal convolucional (CNN), particularmente eficaz en el análisis de imágenes radiológicas. Estas redes han sido desarrolladas para tareas específicas como la detección, segmentación y clasificación de imágenes, siendo especialmente valiosas en el contexto del tamizaje de cáncer de pulmón. La IA, mediante estas herramientas, permite analizar grandes cantidades de imágenes con rapidez y uniformidad, reduciendo errores diagnósticos y mejorando la precisión clínica al disminuir las tasas de falsos positivos y negativos.

Evidencias recientes demuestran que las CNN pueden predecir el riesgo de cáncer pulmonar con alta exactitud, integrando tanto datos clínicos como

imágenes, con áreas bajo la curva (AUC) que alcanzan hasta 0,90³. Un ejemplo destacado es *Sybil*, un modelo desarrollado por el Massachusetts Institute of Technology y el Mass General Hospital, el cual estima el riesgo de cáncer de pulmón utilizando una única tomografía computarizada de baja dosis. Esta herramienta ha mostrado un alto potencial clínico al mejorar la estratificación individual del riesgo, permitir una programación más precisa de los intervalos de seguimiento o intervención, y reducir la tasa de falsos negativos, facilitando así una detección más temprana y efectiva⁴. La **Figura 1** incluye la secuencia habitual utilizada para la segmentación y análisis de los nódulos pulmonares por radiómica.

Técnicas de Imagen Avanzadas

La tomografía computarizada con detectores de conteo de fotones (PCD-CT por su siglas en inglés) representa una innovación tecnológica que transforma directamente los fotones de rayos X en señales eléctricas, eliminando la necesidad de conversión intermedia a luz visible. Esta tecnología ofrece múltiples ventajas frente a los sistemas convencionales con detectores de integración de energía (EID), entre las que destacan una mayor resolución espacial, una reducción significativa en la dosis de radiación, una mejor relación señal/ruido y la posibilidad de realizar adquisiciones multienergía de manera simultánea.

En el tamizaje de cáncer pulmonar, estudios con fantasmas han mostrado que la PCD-CT proporciona

mejoras sustanciales en la delimitación de estructuras como nódulos pulmonares y áreas de enfisema. Estas mejoras se atribuyen a la ausencia de tabiques internos reflectantes entre píxeles, lo que permite un diseño de píxel más pequeño y, en consecuencia, una mayor resolución espacial. Adicionalmente, la capacidad de establecer un umbral de energía mínimo superior al nivel del ruido electrónico permite excluir señales indeseadas, lo que contribuye a una imagen de mayor calidad⁵⁻⁷. Al compararse con la tomografía computarizada convencional con detectores de integración de energía, la PCD-CT ofrece calidad de imagen superior incluso con una dosis de radiación reducida, optimizando la visualización de estructuras pulmonares relevantes como bordes de nódulos y patrones enfisematosos, lo cual puede potenciar la eficacia diagnóstica en programas de detección temprana de cáncer pulmonar⁸. La **Figura 2** ilustra el funcionamiento diferencial del PCD-CT.

Radiómica

La radiómica se ha consolidado como un campo emergente en la investigación médica, centrado en la extracción de características cuantitativas a partir de imágenes médicas convencionales. Estas características, derivadas mediante algoritmos computacionales, pueden integrarse con otras fuentes de datos clínicos y moleculares y analizarse a través de metodologías estadísticas tradicionales o mediante inteligencia artificial, lo que permite una caracterización más precisa de las lesiones pulmonares^{9,10}.

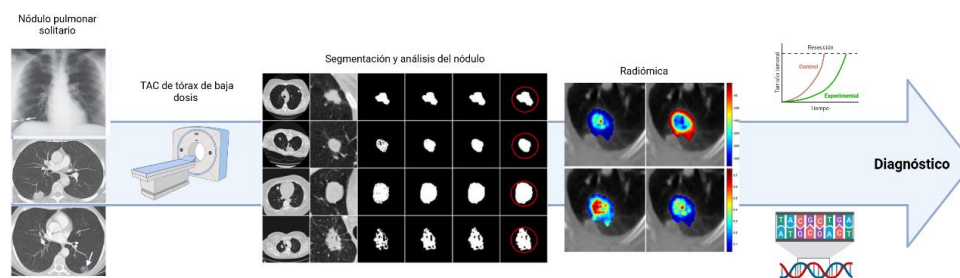


Figura 1. Con el auge de la IA, la radiómica, surge como una técnica novedosa para resolver problemas de la medicina de precisión, dado que se puede realizar en base a imágenes médicas multimodales, de forma no invasiva, más rápidas y con un bajo coste.

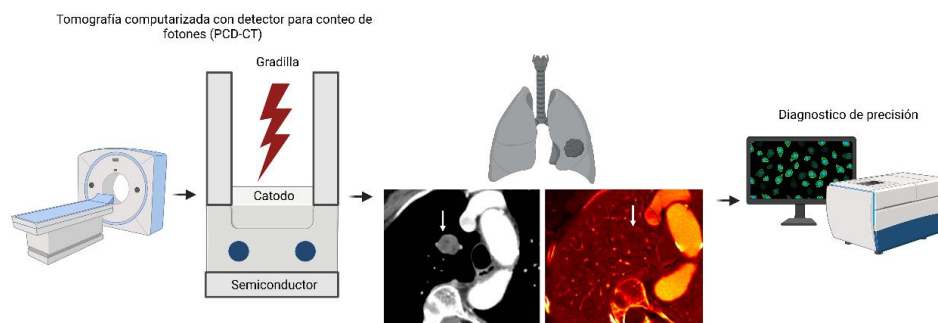


Figura 2. Demostración del sistema de análisis por PCD-CT que convierte y cuenta directamente los fotones de rayos X en señales eléctricas sin necesidad de capas de centelleo como parte del diagnóstico temprano del nódulo pulmonar/ cáncer de pulmón.

Al reflejar información biológica y fisiopatológica del tejido, las variables radiómicas han demostrado ser útiles como biomarcadores no invasivos. Su aplicación en el cáncer de pulmón abarca múltiples etapas del manejo clínico, desde la evaluación del riesgo y el diagnóstico temprano, hasta la predicción del pronóstico, la monitorización de la respuesta terapéutica y la comprensión de la heterogeneidad tumoral^{11,12}. En este contexto, la radiómica tiene dos principales aplicaciones: la clasificación diagnóstica de nódulos pulmonares (distinguiendo entre lesiones benignas y malignas) y la estratificación pronóstica en pacientes ya diagnosticados con cáncer pulmonar¹³.

Varios estudios han demostrado que el análisis radiómico, aplicado sobre tomografías computarizadas, supera la precisión de los métodos visuales tradicionales, incluyendo sistemas como Lung-RADS¹⁴. Algoritmos de aprendizaje automático como máquinas de vectores de soporte (SVM), regresión logística, redes neuronales y sistemas de diagnóstico asistido por computadora (CAD) han logrado precisiones superiores al 90% y áreas bajo la curva (AUC) mayores a 0,90 en la clasificación de nódulos pulmonares^{15,16}.

Otro modelo predictivo destacado es el SVM-LASSO, que combina algoritmos de soporte vectorial (SVM) con el método de selección y contracción LASSO, ambos pertenecientes al aprendizaje automático. Este modelo ha demostrado un rendimiento superior al de radiólogos en estudios comparativos.

Asimismo, la radiómica ha mostrado utilidad en la diferenciación de subtipos tumorales y en la predicción de la agresividad de nódulos pulmonares tipo vidrio esmerilado puro¹⁷. La inclusión de variables como el tamaño del nódulo y las características del tejido circundante incrementa significativamente la capacidad diagnóstica. Estos resultados, validados en bases de datos de referencia como el National Lung Screening Trial (NLST), respaldan la aplicabilidad clínica y la reproducibilidad de la radiómica como herramienta complementaria para el tamizaje y diagnóstico temprano del cáncer de pulmón⁹.

Análisis de aliento exhalado: Compuestos orgánicos volátiles

Los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) son sustancias químicas derivadas del carbono que se caracterizan por su alta presión de vapor y bajo punto de ebullición bajo condiciones estándar de temperatura y presión. El aliento humano exhalado contiene más de 1,400 VOCs, entre ellos hidrocarburos, compuestos oxigenados, sulfuros y nitrogenados¹⁸. Estos compuestos se clasifican según su origen en exógenos, provenientes del ambiente, la dieta u otras fuentes externas, y endógenos, generados por procesos metabólicos internos. Estos últimos reflejan la actividad bioquímica celular y tisular, por lo que se consideran biomarcadores potenciales de procesos fisiopatológicos¹⁹.

Aunque los mecanismos exactos que explican los cambios en los VOCs asociados al cáncer aún no están completamente dilucidados, se han relacionado con estrés oxidativo, sobreexpresión del citocromo P450, alteraciones metabólicas, inestabilidad genómica y mutaciones tumorales²⁰. En consecuencia, los VOCs han despertado un creciente interés como biomarcadores no invasivos para el tamizaje, diagnóstico y monitoreo del tratamiento en cáncer, especialmente por su capacidad para reflejar alteraciones metabólicas propias del tejido tumoral. Su análisis permite evaluar el estado metabólico del organismo, ya que los VOCs captan diferencias entre el metabolismo tumoral y el normal. El uso de instrumentos analíticos precisos ha facilitado la identificación de perfiles únicos de VOCs asociados al cáncer, lo que refuerza su valor clínico.

Estudios recientes han evidenciado su utilidad diagnóstica en cáncer de pulmón. Wang et al. identificaron 16 VOCs mediante HPPI-TOFMS que, integrados en un modelo de regresión logística, alcanzaron una sensibilidad de 89,2%, especificidad de 89,1% y un AUC de 0,952²¹. Kort et al. emplearon una nariz electrónica para evaluar el aliento de 575 participantes, logrando una sensibilidad del 95% y AUC de 0,86, aunque con especificidad reducida (~50%), lo que respalda su posible aplicación como

herramienta de tamizaje. Por su parte, Binson et al. utilizaron el algoritmo XGBoost en una cohorte de pacientes con cáncer pulmonar y controles, obteniendo un AUC de 0,87 y buena capacidad de discriminación entre estadios clínicos²². Pese a estos resultados prometedores, la precisión diagnóstica de los VOCs disminuye en presencia de enfermedades pulmonares benignas o distintos tipos de cáncer, debido a perfiles metabólicos similares y a factores de confusión como el tabaquismo, lo que subraya la necesidad de continuar con investigaciones que optimicen su especificidad. La **Figura 3** muestra el flujo de un sistema integrado para la calificación y cuantificación de VOCs.

Biomarcadores y perfil genómico

En este contexto, un biomarcador clínicamente útil debe cumplir con criterios de precisión, reproducibilidad, accesibilidad y eficiencia, favoreciendo la toma de decisiones médicas sin incrementar los riesgos o los costos del proceso diagnóstico. Su utilidad radica en refinar los criterios de selección para el tamizaje, considerando factores de riesgo específicos de cada población. Además, un panel de biomarcadores podría permitir una evaluación del riesgo posterior a la prueba, útil para la toma de decisiones clínicas, y en la individualización de los

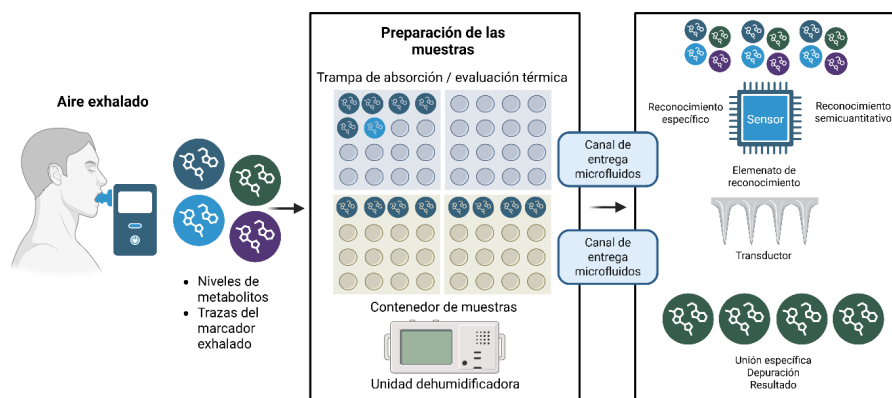


Figura 3. Existe una amplia gama de sensores de gas para la detección de VOCs, incluyendo sensores de microbalanza de cuarzo, dispositivos para evaluación de ondas acústicas de superficie y quimiorreceptores y compactadores. Sin embargo, estos métodos de detección para VOCs se ven limitados por la humedad, lo que puede afectar su rendimiento, alterando la posibilidad de clasificar mezclas complejas.

intervalos de seguimiento. Actualmente, se investigan múltiples biomarcadores sanguíneos, tisulares y respiratorios, que se encuentran en distintas fases de validación²³.

Autoanticuerpos

En los últimos años, la detección de autoanticuerpos circulantes en pacientes oncológicos ha emergido como una estrategia para identificar biomarcadores inmunológicos aplicables en el tamizaje, diagnóstico, pronóstico y monitoreo terapéutico. La liberación de proteínas tumorales induce una respuesta inmune que facilita la identificación de firmas específicas de autoanticuerpos en diversos tipos de cáncer, incluidos pulmón, mama, ovario y próstata. Múltiples estudios han evidenciado su utilidad en la detección precoz, y actualmente se desarrollan metodologías para su validación clínica y eventual incorporación como herramienta complementaria a los estudios por imagen.

Los autoanticuerpos contra antígenos tumorales (TAAbs) presentan ventajas frente a otros marcadores, ya que su presencia en sangre es más prolongada que la de los antígenos tumorales, permitiendo su detección en etapas tempranas del proceso neoplásico, incluso antes de la aparición de signos clínicos o hallazgos radiológicos. Se ha documentado la presencia de TAAbs en muestras séricas de pacientes con cáncer de pulmón hasta cinco años antes de la realización de una tomografía computarizada de tamizaje^{24,25}. Un metaanálisis que incluyó 31 estudios reportó una precisión diagnóstica del 78,4% (rango: 67,5–88,8%) para un panel conformado por siete TAAbs, con un área bajo la curva (AUC) de 0,90 (IC 95%: 0,87–0,93) en pacientes con cáncer pulmonar en diferentes estadios, lo que refuerza su potencial valor clínico como herramienta de detección complementaria²⁶.

MicroARNs (miARNs)

Otros biomarcadores circulantes en los que se ha centrado la investigación son el ADN libre de células (cfDNA) y diversos tipos de ARNs (ARNs largos no codificantes, lncRNA; y microARNs). Los microARN (miARN) son secuencias que no codifican proteínas

y que regulan la expresión génica y reflejan la interacción tumor-huésped. Su principal función es silenciar genes mediante la unión al ARN mensajero (ARNm), y su liberación por las células ocurre en una forma estable, lo que los convierte en candidatos atractivos para su detección en fluidos corporales. Se ha demostrado que los miARN están implicados en la carcinogénesis, actuando como reguladores negativos de genes supresores tumorales o moduladores de oncogenes. La disminución en la expresión de ciertos miARN puede favorecer la sobreexpresión de oncogenes en diversos tipos de tumores^{27,28}.

Actualmente, dos firmas de miARN se encuentran en fases avanzadas de validación para la detección temprana del cáncer de pulmón. El “miRNA Signature Classifier” (MSC) se basa en 24 miARN y clasifica a los pacientes en tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto) mediante cuatro razones de expresión molecular. Las categorías intermedia y alta alcanzaron una sensibilidad del 87% y una especificidad del 81% para la detección de cáncer. Además, el MSC mostró utilidad pronóstica, con tasas de supervivencia a tres años del 100% en el grupo de bajo riesgo, 97% en el intermedio y 77% en el alto, lo que sugiere su potencial para evaluar la agresividad tumoral. Cuando se combinó con la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT), la tasa de falsos positivos se redujo significativamente a 3,7%²⁹. El segundo marcador en desarrollo es el miR-Test, una prueba sanguínea basada en una firma de 34 miARN. En una cohorte del estudio COSMOS, el miR-Test demostró una precisión diagnóstica del 74,9%, una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 74,8%. Debido a estos resultados alentadores, se encuentra actualmente en curso el estudio prospectivo COSMOS II para validar su utilidad clínica^{30,31}. La **Figura 4** incluye los principios y la caracterización de los miARNs como parte del diagnóstico temprano del cáncer de pulmón y de la estratificación del riesgo.

ADN tumoral circulante (ctDNA)

En la mayoría de los pacientes con cáncer, el ADN tumoral circulante (ctDNA) se encuentra en una

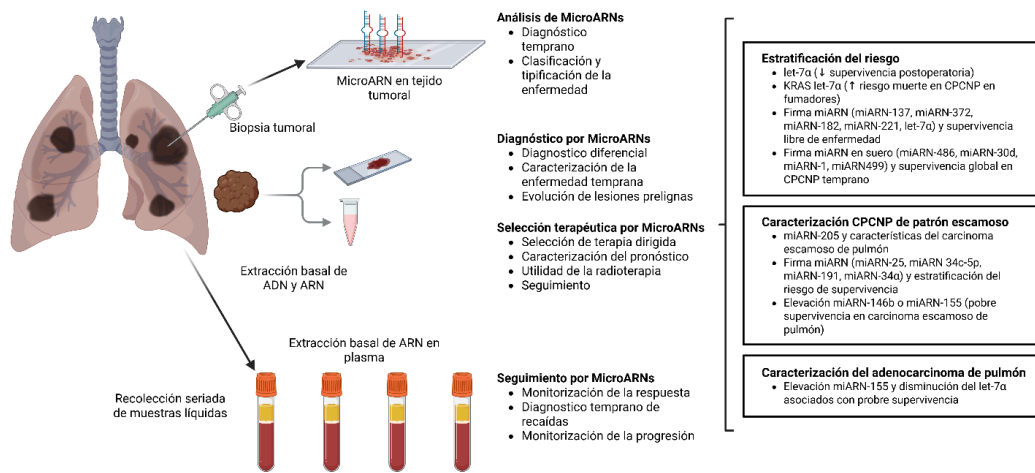


Figura 4. miARNs en el diagnóstico temprano y estratificación del riesgo del cáncer de pulmón.

pequeña proporción en etapas tempranas de la enfermedad (menos del 0,5%). Sin embargo, el ADN tumoral circulante se caracteriza por mutaciones genéticas distintivas que lo diferencian del ADN de células no malignas (mutaciones, variaciones en el número de copias, patrones de metilación alterados, presencia de secuencias virales). En distintos tipos de cáncer, el ADN tumoral muestra una especificidad superior al de los biomarcadores proteicos tradicionales, con estudios como CancerSEEK y GRAIL reportando especificidades mayores al 99% en personas sanas³². Asimismo, otros paneles genéticos han demostrado capacidades diagnósticas notables, alcanzando sensibilidades del 98% y especificidades del 71% en muestras de esputo, y del 93% y 62%, respectivamente, en plasma para la diferenciación de nódulos pulmonares sospechosos³³.

Una prueba destacada es Lung EpiCheck, basada en la detección por PCR de la metilación de seis genes. Validada en poblaciones europeas y chinas, esta herramienta logró detectar entre el 70% y el 85% de los casos en etapas tempranas. Combinada con factores de riesgo clínicos, su capacidad discriminativa alcanzó el 94,2%, incluso manteniendo un rendimiento relevante en ausencia de dichos factores, lo que refuerza su aplicabilidad en poblaciones de alto riesgo³⁴. En conjunto, estos avances respaldan el papel emergente de la metilación del ADN como biomarcador no invasivo para el tamizaje del

cáncer de pulmón. No obstante, es imprescindible continuar con estudios prospectivos que permitan validar su utilidad clínica y establecer su incorporación en programas de detección temprana.

Metabólica

La metabolómica, una disciplina fundamental dentro de la biología de sistemas en la era post-genómica, se enfoca en el estudio de metabolitos de bajo peso molecular, los cuales representan un reflejo directo del estado fisiológico y patológico del organismo. A diferencia de la genómica y la proteómica, que predicen posibles eventos biológicos, la metabolómica revela lo que realmente ha ocurrido, actuando como un puente en el flujo de información biológica entre genes y células. Su precisión y aplicabilidad la convierten en una herramienta clave para comprender procesos biológicos complejos^{35,36}. El enfoque metabolómico implica la cuantificación sistemática de una amplia gama de metabolitos, incluidos carbohidratos, nucleótidos, ácidos carboxílicos, aminoácidos y lípidos, en muestras biológicas como sangre, orina y otros fluidos corporales³⁷.

En este contexto, Tang et al. realizaron un estudio prospectivo más amplio sobre perfiles metabólicos no dirigidos y riesgo de cáncer de pulmón en 623 casos y controles pareados en donde se identificaron a la esfingomielina y el ácido taurodeoxicólico

3-sulfato como posibles biomarcadores de tamizaje. Asimismo, se observó que el metabolismo de lípidos y aminoácidos podría desempeñar un papel en la etiología del cáncer, con patrones que varían según el estado tabáquico³⁸.

Por otro lado, las vesículas extracelulares también han sido propuestas como fuentes prometedoras de biomarcadores, y su análisis conjunto con plataformas metabolómicas podría optimizar la detección temprana del cáncer. No obstante, uno de los principales desafíos en este campo es la complejidad química inherente a los metabolitos, que limita la cobertura analítica de los métodos actuales. Por ello, se ha planteado la integración de la metabolómica con otras tecnologías ómicas, con el fin de mejorar la precisión y sensibilidad en los programas de tamizaje para cáncer de pulmón³⁹.

Predisposición genética

Los estudios de asociación genómica (por sus siglas en inglés, GWAS) han identificado variantes genéticas asociadas al riesgo de cáncer de pulmón, implicadas en la respuesta inmune, regulación del ciclo celular y reparación del ADN. Estos hallazgos ofrecen oportunidades para personalizar estrategias de tamizaje y prevención⁴⁰. En particular, se han identificado 22 variantes genéticas con fuerte evidencia de asociación, distribuidas en 21 genes distintos. En este contexto, el consorcio internacional OncoArray ha contribuido de manera significativa al descubrimiento de nuevos genes de susceptibilidad para cáncer pulmonar. Sin embargo, a la fecha, la utilidad clínica de estas variantes en modelos de predicción aplicados al tamizaje aún no ha sido plenamente demostrada⁴¹.

Conclusión

El tamizaje del cáncer de pulmón ha experimentado una transformación significativa gracias a la incorporación de nuevas tecnologías e innovaciones biomédicas. La TCBD continúa siendo la herramienta estándar, pero su integración con estrategias emergentes —como la inteligencia artificial, la radiómica, los análisis de aliento, y el estudio de biomarcadores

moleculares— promete superar sus limitaciones diagnósticas y optimizar la detección temprana. Asimismo, enfoques ómicos como la metabolómica y la genómica están ampliando el entendimiento de la biología tumoral y permitiendo una estratificación más precisa del riesgo individual. Aunque muchos de estos avances aún requieren validación clínica y evaluación costoefectiva, su potencial para personalizar el tamizaje, reducir intervenciones innecesarias y mejorar los desenlaces clínicos es innegable. El futuro del tamizaje pulmonar se perfila como un enfoque multidimensional, basado en herramientas precisas, no invasivas y adaptadas a las características de riesgo de cada población.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Marisol Arroyo-Hernández: Investigación, Metodología, Redacción – borrador original, Visualización, Redacción - revisión y edición.

Andrés F. Cardona: Adquisición de datos, Análisis formal, Validación, Visualización, Redacción - revisión y edición.

Oscar Arrieta: Conceptualización, Supervisión, Administración del proyecto, Validación, Redacción - revisión y edición.

Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron la versión final y se responsabilizan de su contenido.

Referencias

1. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(22):2418-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>

2. Quanyang W, Yao H, Sicong W, Linlin Q, Zewei Z, Donghui H, et al. Artificial intelligence in lung cancer screening: detection, classification, prediction, and prognosis. *Cancer Med.* 2024;13(7):e7140. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.7140>
3. Gandhi Z, Gurram P, Amgai B, Lekkala SP, Lokhandwala A, Manne S, et al. Artificial intelligence and lung cancer: impact on improving patient outcomes. *Cancers (Basel).* 2023;15(21):536. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15215236>
4. Mikhael PG, Wohlwend J, Yala A, Karstens L, Xiang J, Takigami AK, et al. Sybil: a validated deep learning model to predict future lung cancer risk from a single low-dose chest computed tomography. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2191-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01345>
5. Leng S, Bruesewitz M, Tao S, Rajendran K, Halaweish AF, Campeau NG, et al. Photon-counting detector CT: system design and clinical applications of an emerging technology. *Radiographics.* 2019;39(3):729-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/rg.2019180115>
6. Symons R, Cork TE, Sahbaee P, Fuld MK, Kappler S, Folio LR, et al. Low-dose lung cancer screening with photon-counting CT: a feasibility study. *Phys Med Biol.* 2017;62(1):202-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/1/202>
7. Si-Mohamed S, Boccia S, Rodesch PA, Dessouky R, Lahoud E, Broussaud T, et al. Feasibility of lung imaging with a large field-of-view spectral photon-counting CT system. *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(5):305-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.01.001>
8. Inoue A, Johnson TF, Walkoff LA, Levin DL, Hartman TE, Burke KA, et al. Lung cancer screening using clinical photon-counting detector computed tomography and energy-integrating-detector computed tomography: a prospective patient study. *J Comput Assist Tomogr.* 2023;47(2):229-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001419>
9. Cherezov D, Hawkins SH, Goldgof DB, Hall LO, Liu Y, Li Q, et al. Delta radiomic features improve prediction for lung cancer incidence: a nested case-control analysis of the National Lung Screening Trial. *Cancer Med.* 2018;7(12):6340-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.1852>
10. Binczyk F, Prazuch W, Bozek P, Polanska J. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):1186-99. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-708>
11. Pan F, Feng L, Liu B, Hu Y, Wang Q. Application of radiomics in diagnosis and treatment of lung cancer. *Front Pharmacol.* 2023;14:1295511. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1295511>
12. Lee G, Park H, Bak SH, Lee HY. Radiomics in lung cancer from basic to advanced: current status and future directions. *Korean J Radiol.* 2020;21(2):159-71. Disponible en: <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0630>
13. Scrivener M, De Jong EEC, Van Timmeren JE, Pieters T, Ghaye B, Geets X. Radiomics applied to lung cancer: a review. *Transl Cancer Res.* 2016;5(4):398-409. Disponible en: <https://tcr.amegroups.org/article/view/8536>
14. Choi W, Oh JH, Riyahi S, Liu CJ, Jiang F, Chen W, et al. Radiomics analysis of pulmonary nodules in low-dose CT for early detection of lung cancer. *Med Phys.* 2018;45(4):1537-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mp.12820>
15. Tu SJ, Wang CW, Pan KT, Wu YC, Wu CT. Localized thin-section CT with radiomics feature extraction and machine learning to classify early-detected pulmonary nodules from lung cancer screening. *Phys Med Biol.* 2018;63(6):065005. Disponible en: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaafab>
16. Baeza S, Gil D, Sanchez C, Torres G, Carmezim J, Tebe C, et al. Radiomics and clinical data for the diagnosis of incidental pulmonary nodules and lung cancer screening: Radiolung integrative predictive model. *Arch Bronconeumol.* 2024;60 Suppl 2:S22-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.05.027>
17. Chen CH, Chang CK, Tu CY, Liao WC, Wu BR, Chou KT, et al. Radiomic features analysis in computed tomography images of lung nodule classification. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192002. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192002>
18. Haick H, Broza YY, Mochalski P, Ruzsanyi V, Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem Soc Rev.* 2014;43(5):1423-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c3cs60329f>
19. Kort S, Brusse-Keizer M, Schouwink H, Citgez E, De Jongh FH, Van Putten JWG, et al. Diagnosing non-small cell lung cancer by exhaled breath profiling using an electronic nose: a multicenter validation study. *Chest.* 2023;163(3):697-706. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.09.042>
20. Gao Y, Chen B, Cheng X, Liu D, Li Q, Xi M, et al. Volatile organic compounds in exhaled breath: applications in cancer diagnosis and predicting treatment efficacy. *Cancer Pathog Ther.* 2024;3(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.12.004>
21. Wang P, Huang Q, Meng S, Mu T, Liu Z, He M, et al. Identification of lung cancer breath biomarkers based on perioperative breathomics testing: a prospective observational study. *EClinicalMedicine.* 2022;47:101384. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101384>
22. V AB, Mathew P, Thomas S, Mathew L. Detection of lung cancer and stages via breath analysis using a self-made electronic nose device. *Expert Rev Mol Diagn.* 2024;24(4):341-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2316755>
23. Marmor HN, Zorn JT, Deppen SA, Massion PP, Grogan EL. Biomarkers in lung cancer screening: a narrative review. *Curr Chall Thorac Surg.* 2023;5:1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/ccts-20-171>
24. Desmetz C, Mange A, Maudelonde T, Solassol J. Autoantibody signatures: progress and perspectives for early cancer detection. *J Cell Mol Med.* 2011;15(10):2013-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01355.x>
25. Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Barnhart S, Balmes J, Cherniack M, et al. Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers. *IARC*

- Sci Publ. 1996;(136):67-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791118>
26. Tang ZM, Ling ZG, Wang CM, Wu YB, Kong JL. Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182117. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182117>
 27. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2017;9(6):852-66. Disponible en: <https://doi.org/10.15252/emmm.201707779>
 28. Abdipourbozorgbaghi M, Vancura A, Radpour R, Haefliger S. Circulating miRNA panels as a novel non-invasive diagnostic, prognostic, and potential predictive biomarkers in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer*. 2024;131(8):1350-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02831-3>
 29. Romeo E, Gustavsen G, Buckingham J, Cole D, Narrow D, Sozzi G, et al. System economic impact of the miRNA signature classifier (MSC) test for management of patients with suspicious lung nodules: prevention/screening. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(5 Suppl):S63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.282>
 30. Park JA, Pham D, Yalamanchili S, Twardus S, Suzuki K. Developing technologies and areas of interest in lung cancer screening adjuncts. *J Thorac Dis*. 2024;16(2):1552-64. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1326>
 31. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv063. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv063>
 32. Duffy MJ, Diamandis EP, Crown J. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a pan-cancer screening test: is it finally on the horizon? *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1353-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0171>
 33. Ooki A, Maleki Z, Tsay JJ, Goparaju C, Brait M, Turaga N, et al. A panel of novel detection and prognostic methylated DNA markers in primary non-small cell lung cancer and serum DNA. *Clin Cancer Res*. 2017;23(22):7141-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1222>
 34. Gaga M, Chorostowska-Wynimko J, Horvath I, Tammemagi MC, Shitrit D, Eisenberg VH, et al. Validation of Lung EpiCheck, a novel methylation-based blood assay, for the detection of lung cancer in European and Chinese high-risk individuals. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002682. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.02682-2020>
 35. Qiang B, He F, Zeng Y. Forum on frontiers of science and technology: lifeomics and translational medicine. *Sci China Life Sci*. 2013;56(3):199-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4463-7>
 36. He F. Lifeomics leads the age of grand discoveries. *Sci China Life Sci*. 2013;56(3):201-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4464-6>
 37. Liu X, Locasale JW. Metabolomics: a primer. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):274-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.01.004>
 38. Tang Z, Liang D, Deubler EL, Sarnat JA, Chow SS, Diver WR, et al. Lung cancer metabolomics: a pooled analysis in the Cancer Prevention Studies. *BMC Med*. 2024;22(1):262. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03473-1>
 39. Xu Y, Dong X, Qin C, Wang F, Cao W, Li J, et al. Metabolic biomarkers in lung cancer screening and early diagnosis (review). *Oncol Lett*. 2023;25(6):265. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13851>
 40. Gorman BR, Ji SG, Francis M, Sendamarai AK, Shi Y, Devineni P, et al. Multi-ancestry GWAS meta-analyses of lung cancer reveal susceptibility loci and elucidate smoking-independent genetic risk. *Nat Commun*. 2024;15(1):8629. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52129-4>
 41. Amos CI, Dennis J, Wang Z, Byun J, Schumacher FR, Gayther SA, et al. The OncoArray Consortium: a network for understanding the genetic architecture of common cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(1):126-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0106>