

Efectividad del uso de biomarcadores en la detección temprana del cáncer pulmonar: Una revisión sistemática de la evidencia reciente (2020-2025)

Effectiveness of the use of biomarkers in the early detection of lung cancer: A systematic review of recent evidence (2020-2025)

<https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0304>

Berly Cahuascano-Quispe^{1*}

<https://orcid.org/0000-0003-4313-4554>
berly.cahuascano@ucsm.edu.pe

Angel Mamani-Ruelas¹

<https://orcid.org/0000-0001-9082-4975>
amamanir@ucsm.edu.pe

Katherine Milagros Quispe-Medina¹

<https://orcid.org/0000-0001-9331-791X>
kquispem@ucsm.edu.pe

Recibido: 09/09/2025

Aceptado: 31/10/2025

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón representa un grave problema de salud. **Objetivo:** El objetivo de la investigación fue analizar la evidencia actual sobre la efectividad de los biomarcadores en su detección temprana. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática, cuyo proceso de búsqueda se apoyó en el método PRISMA 2020. La búsqueda se realizó en PubMed, Scopus, SpringerLink y Google Scholar, aplicando filtros de idioma, año y tipo de publicación. Se incluyeron 25 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión. **Resultados:** los biomarcadores moleculares y proteicos, combinados con biopsia líquida e inteligencia artificial, muestran alta eficacia en detección temprana, superando limitaciones de métodos tradicionales. **Conclusiones:** Estos hallazgos respaldan la incorporación progresiva de biomarcadores en protocolos de cribado poblacional y sugieren futuras investigaciones multicéntricas para su validación clínica. Para lograr una implementación efectiva, se requiere enfrentar limitaciones económicas, mejorar la estandarización de protocolos y validar su utilidad en estudios multicéntricos, siguiendo el ejemplo de las innovaciones ya aplicadas en otras neoplasias.

Palabras clave: biomarcadores; cáncer de pulmón; diagnóstico temprano

1. Universidad Católica de Santa María. Arequipa, Perú

* *Autor de correspondencia: berly.cahuascano@ucsm.edu.pe

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer represents a serious health problem. **Objective:** The objective of the research was to analyze the current evidence on the effectiveness of biomarkers in its early detection. **Methodology:** A systematic review was conducted, using the PRISMA 2020 method for the search process. The search was conducted in PubMed, Scopus, SpringerLink, and Google Scholar, applying filters for language, year, and type of publication. Twenty-five studies that met the inclusion criteria were included. **Results:** Molecular and protein biomarkers, combined with liquid biopsy and artificial intelligence, show high efficacy in early detection, overcoming limitations of traditional methods. **Conclusions:** These findings support the progressive incorporation of biomarkers into population screening protocols and suggest future multicenter research for their clinical validation. To achieve effective implementation, it is necessary to address economic limitations, improve the standardization of protocols and validate their usefulness in multicenter studies, following the example of innovations already applied in other neoplasms

Keywords: biomarkers; Lung cancer; early diagnosis

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial (1). Según lo reportado por Da Silva (2), en el año 2022 se registraron cerca de 2,5 millones de diagnósticos nuevos, lo que resultó en unos 1,8 millones de muertes. Se proyecta que para el 2025 se producirán 2 041 910 nuevos casos de cáncer (3). Y de mantenerse las condiciones actuales sin intervenciones eficaces, se proyecta un incremento superior al 65% en los casos nuevos y un aumento del 74% en la mortalidad en las próximas dos décadas.

Una forma de disminuir la mortalidad es identificar la enfermedad en etapas iniciales, ya que un mayor número de pacientes serían candidatos a cirugía, lo que aumentaría sus probabilidades de supervivencia a largo plazo (4). Por ejemplo, según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (5) la detección temprana mediante técnicas como la tomografía computarizada de baja dosis ha demostrado reducir la mortalidad; sin embargo, su implementación a gran escala enfrenta limitaciones, como altos costos, falsos positivos y que solo se limita a pacientes con historial de tabaquismo (6).

En este contexto, los biomarcadores han emergido como una herramienta prometedora para mejorar la identificación de pacientes en riesgo y facilitar un diagnóstico más preciso (7). Estos indicadores medibles y objetivos son cruciales para determinar la presencia o el estado de una condición biológica, ya sea normal o patológica. Además, son útiles para evaluar la respuesta a una terapia, pudiendo ser sustancias químicas,

moléculas, genes, proteínas, células o cualquier otra característica cuantificable que señale la progresión de una enfermedad o la eficacia de un tratamiento (8). Estudios como los de Demera et al. (9) y Emédico et al. (10) han demostrado la alta precisión de estas pruebas en el cáncer.

La identificación de biomarcadores validados no solo mejora la detección temprana, sino que redefine el paradigma diagnóstico al permitir una medicina personalizada, elemento central en la oncología de precisión. Sin embargo, su efectividad clínica y aplicabilidad requieren una evaluación rigurosa, dada la heterogeneidad de los estudios disponibles y la falta de estandarización en su validación (11), lo que resalta la necesidad de enfoques más adaptados a las características individuales (12). Según García de Yébenes y Carmona (13), resulta vital que la validación de biomarcadores se lleve a cabo de manera rigurosa, ya que una evaluación inadecuada puede comprometer el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de numerosos pacientes. En este sentido, para que un biomarcador sea considerado ideal, debe poseer varias características clave: ser altamente específico y sensible, ofrecer capacidad predictiva, y ser rápido y costo-efectivo.

En función de lo planteado, es importante establecer que la identificación de biomarcadores validados no solo mejora la detección temprana, sino que redefine el paradigma diagnóstico al permitir una medicina personalizada, elemento central en la oncología de precisión. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia actual sobre la efectividad de los biomarcadores en la detección temprana del cáncer de pulmón. Los hallazgos de este estudio podrían orientar futuras investigaciones y políticas de cribado, optimizando así el manejo de esta enfermedad

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática sigue los estándares PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (14). La investigación se centró en responder a la siguiente pregunta: ¿Qué tan efectivos son los biomarcadores en la detección temprana del cáncer de pulmón? Los criterios de selección se basaron en la inclusión de artículos de investigación o de revisión publicados en revistas indexadas entre 2020 y 2025, redactados en inglés o español. Se consideraron únicamente documentos completos que incluyeran título en ambos idiomas, resumen, introducción, materiales y

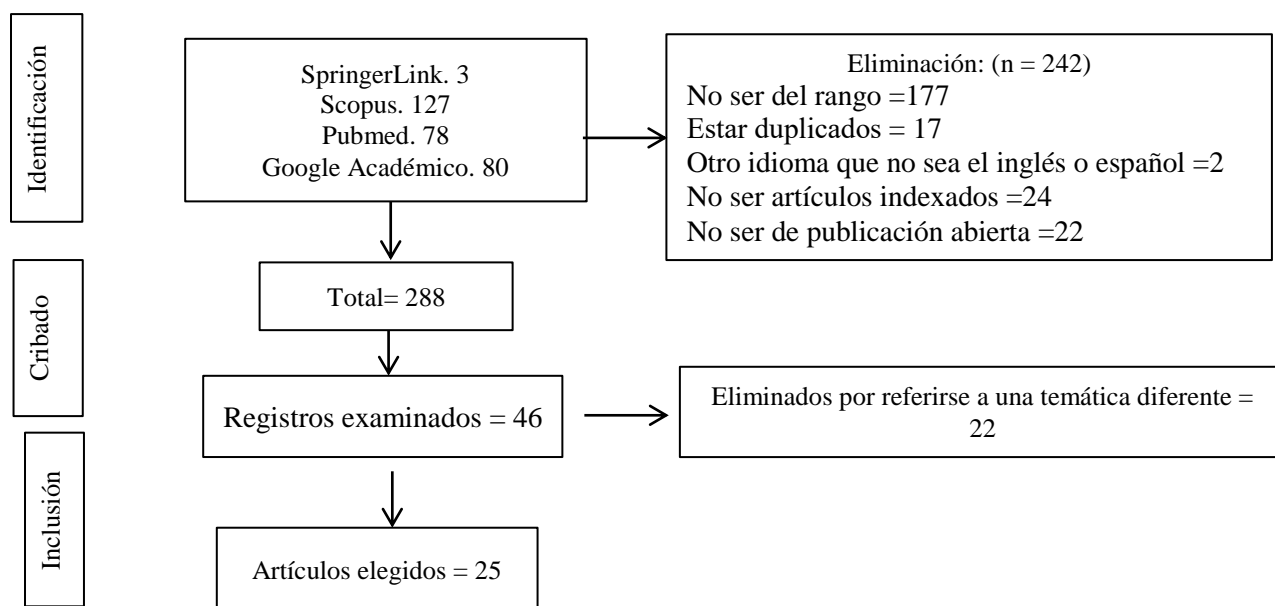
métodos, resultados, discusión, conclusiones y referencias. Se excluyeron aquellos artículos incompletos, publicados en otros idiomas, duplicados, no académicos, no indexados o fuera del período establecido. Para la recopilación de información se utilizaron términos clave en español e inglés, consultando bases de datos especializadas como SpringerLink, PubMed, Scopus, y Google Scholar, bajo parámetros de selección predefinidos (15). La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada de acuerdo con los criterios de la escala AMSTAR 2 y el riesgo de sesgo se valoró de manera narrativa. Esta estrategia permitió estructurar las ecuaciones de búsqueda según la base de datos, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.
Ecuaciones de búsqueda

Base de datos	Ecuación de búsqueda
SpringerLink Scopus	("Lung cancer") AND ("Biomarkers" OR "Molecular marker") AND ("Early detection" OR "Early diagnosis")
PubMed	("Lung cancer"[Title]) AND ("Biomarkers"[Title] OR "Molecular marker"[Title]) AND ("Early detection"[Title] OR "Early diagnosis"[Title])
Google Scholar	("Lung cancer") AND ("Biomarkers" OR "Molecular marker") AND ("Early detection" OR "Early diagnosis")

En lo que respecta a la calidad metodológica de los estudios incluidos, esta fue evaluada de acuerdo a los criterios de la escala AMSTAR 2 y el riesgo de sesgo se valoró de manera narrativa. El proceso de selección de estudios, basado en la revisión de títulos, palabras clave y resúmenes, se detalla en la Figura 1.

Figura 1.
Flujograma PRISMA 2020



RESULTADOS

Los 25 documentos seleccionados, detallados en la Tabla 2, permiten analizar la efectividad de los biomarcadores en la detección temprana del cáncer de pulmón.

Tabla 2.

Características principales de los estudios

Autor (año)	Objetivo	Datos cuantitativos	Conclusión
Eliçora et al. (16)	Investigar si los niveles sanguíneos de GPER-1 y Raftlin pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.	GPER-1: AUC de 0.66(p<0.01); sensibilidad 46,88% y especificidad de 84.37% Raftlin: AUC de 0.62(p=0.09)	GPER-1 tiene el potencial de ser evaluado como un marcador diagnóstico para el cáncer de pulmón. Por otro lado, Raftlin no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que no se consideró un marcador específico para el diagnóstico de cáncer de pulmón en este estudio.
Luo et al. (17)	Examinar si los lncRNAs STARD4-AS1 y ELOA-AS1, presentes en las plaquetas educadas por tumores (TEPs) pueden ser biomarcadores potenciales para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)	STARD4-AS1: AUC 0.800/0.774 ELOA-AS1: AUC 0.754/0.718	TEPs-STARD4-AS1 y ELOA-AS1 son prometedores biomarcadores diagnósticos circulantes no invasivos. Además, los hallazgos indican que la combinación de estos biomarcadores mejora la eficiencia diagnóstica del cáncer de pulmón de células no pequeñas.
Ashirbekov et al. (18)	Evaluar el potencial de los microARNs circulantes en plasma para el diagnóstico temprano y diferencial de la tuberculosis y el cáncer de pulmón.	Media de AUC: 0.764 Sensibilidad: 0.074 Especificidad: 0.752	Los microARNs circulantes tienen un gran potencial para la detección temprana del cáncer de pulmón y para distinguirlo de la tuberculosis.
Arabnejad et al. (19)	Desarrollar y probar inmunoensayos capaces de cuantificar los biomarcadores séricos NSE y CEA como una prueba para el diagnóstico del cáncer de pulmón.	Limite de detección CEA: 0.76 ng/mL NSE: 0.52 ng/mL en suero	Los dos inmunoensayos desarrollados en este estudio demostraron un gran potencial como herramientas para la detección temprana del cáncer de pulmón.
Zare et al. (20)	Evaluar biomarcadores séricos basados en inmunoensayos para la detección del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Valores AUC: HE4: 0.84 Cyfra21-1: 0.83 SAA: 0.88	HE4, Cyfra21-1 y SAA se perfilan como el biomarcador más fiable para el diagnóstico, ya que ofrece una sensibilidad y especificidad equilibradas, y su precisión no se ve afectada por el estadio tumoral. Esto lo hace adecuado para el diagnóstico temprano.
Chen et al. (21)	Explorar los perfiles de ADN microbiano circulante (cmDNA) en plasma de pacientes con cáncer de pulmón en comparación con controles sanos, para identificar firmas microbianas distintivas que pudieran servir como biomarcadores para el diagnóstico temprano y la predicción de la recurrencia del cáncer de pulmón.	Sensibilidad de 87.7% AUC de 93.2%	Los autores lograron desarrollar un modelo diagnóstico basado en cmDNA con alta sensibilidad y un excelente valor de AUC, capaz de detectar incluso cánceres de pulmón en etapas tempranas (estadio I) y tumores pequeños.
Duffy (22)	Destacar la utilidad emergente del ADN tumoral circulante (ctDNA) como biomarcador en plasma	Sensibilidad agrupada de 0.70 Especificidad agrupada	El ctDNA se está consolidando como un biomarcador de plasma extremadamente útil y ventajoso para los pacientes, ofreciendo



	para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.	de 0.98 Valor predictivo positivo de 0.97 Valor predictivo negativo de 0.75 AUC agrupado de 0.85	un método más rápido y representativo para el análisis de mutaciones en comparación con la biopsia de tejido.
Moha med et al. (23)	Determinar los mejores biomarcadores para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón a través de una revisión sistemática de la literatura, con el fin de mejorar la detección temprana y reducir los falsos positivos asociados con la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT).		La revisión destacó varios biomarcadores prometedores, algunos con alta sensibilidad (como Ciz1, exoGCC2 e ITGA2B), otros con elevada especificidad (como CYFR21-1, antiHE4 y OPNV), y algunos con ambas características, como HSP90 α y CEA. Además, microARNs como miR-15b y miR-27b/miR-21 detectados en esputo también podrían contribuir significativamente a mejorar el diagnóstico temprano.
Gaspar ri et al. (24)	Proporcionar una visión general de la literatura biomédica revisada por pares publicada en los últimos 10 años sobre la investigación de biomarcadores para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.	Varía según proteínas, anticuerpos y estudios. Pero la sensibilidad es mayor a 70%	Los biomarcadores séricos (CYFRA 21-1, CEA y NSE), ctDNA, anticuerpos asociados a tumores, microARN y células tumorales circulantes son útiles como complemento en el monitoreo de la terapia y la recurrencia. Sin embargo, no son concluyentes por su sensibilidad variable.
Ren et al. (25)	Investigar el valor diagnóstico de la combinación de la concentración de cfDNA en plasma, la integridad del cfDNA y los marcadores tumorales (CEA, CA125, NSE y CYFRA21-1) para la detección temprana del cáncer de pulmón.	AUC de 0.936	Esta combinación mejora significativamente la precisión diagnóstica en comparación con el uso de cualquiera de estos factores de forma individual.
Zhou et al. (26)	Evaluar el potencial de la presencia de ADN bacteriano circulante en plasma como biomarcadores para la detección temprana del cáncer de pulmón.	Los géneros bacterianos individuales mostraron AUC de 0,67 a 0.70 en la diferenciación de casos con los controles, con una sensibilidad del 62 % al 70 % y una especificidad del 60 % al 70 %	Los géneros bacterianos <i>Selenomonas</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Veillonella</i> mostraron un aumento consistente en la abundancia de ADN en el plasma de pacientes con cáncer de pulmón, y su uso combinado como panel demostró una buena sensibilidad y especificidad para la detección del cáncer de pulmón, independientemente del estadio o la histología.
Dama et al (27)	Actualizar los avances recientes en biomarcadores basados en biopsia líquida para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón y proponer directrices para el diseño, la ejecución y la interpretación de datos de estudios precisos para el desarrollo de biomarcadores.	small RNA-seq obtuvo un AUC de 0.99	A pesar de la buena performance general de los biomarcadores propuestos en la biopsia líquida para la detección temprana del cáncer de pulmón, existen aspectos críticos que complican su traducción exitosa al entorno clínico.
Lakhan i et al (28)	Caracterizar a individuos con alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, recopilando de manera longitudinal, durante cinco años, muestras biológicas y tomografías computarizadas de baja dosis del tórax.	NA	Este biobanco es un recurso invaluable que permitirá el desarrollo y la validación independiente de biomarcadores clínicos, de imagen y moleculares, los cuales podrían ser cruciales para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.
Gaspar ri et al	Examinar el estado actual de la investigación sobre el perfil	NA	El perfil metabolómico urinario representa una matriz alternativa no invasiva y una



(29)	metabólico urinario como fuente potencial para el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos de cáncer de pulmón.		fuelle prometedora para el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos de cáncer de pulmón.
Yang et al (30)	Analizar los patrones de glicosilación de proteínas sanguíneas secretadas por los bronquios pulmonares y las arterias bronquiales, y discutir su potencial como biomarcadores tumorales para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.	NA	El estudio sugiere que las glicoproteínas sanguíneas, cuya glicosilación está regulada por la señalización tumoral y puede revertirse al inhibir el tumor, son biomarcadores potenciales para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.
Maharjan et al (31)	Analizar los biomarcadores circulantes recientemente identificados con el fin de evaluar su potencial para permitir un diagnóstico más temprano del cáncer de pulmón.	AUC: miR-182: 0.87 miR-210: 0.81	Los biomarcadores basados en sangre son prometedores y potencialmente efectivos para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.
Tiwari (32)	Enfatizar el rol crucial de los biomarcadores moleculares e inflamatorios para su detección temprana, pronóstico y tratamiento personalizado	NA	Los biomarcadores son fundamentales para adaptar el tratamiento y la detección temprana. Estos son no invasivos (ADN libre de células, células tumorales circulantes, microARN) e indicadores inflamatorios (interleucinas, proteína C reactiva)
Xu et al (33)	Examinar los avances recientes en las tecnologías de metabólica y su posible aplicación en el cribado y la detección temprana del cáncer de pulmón	Los lisofosfatidilcolinas mostraron un AUC de 0.88	Los biomarcadores metabólicos basados en biofluidos muestran un potencial significativo como una herramienta de cribado preliminar complementaria para el cáncer de pulmón
Bi et al (34)	Explorar cómo la biopsia líquida, integrada con biomarcadores epigenéticos, puede mejorar la detección temprana del cáncer de pulmón	NA	Los diversos mecanismos epigenéticos desempeñan roles cruciales y complejos en la progresión del cáncer de pulmón en etapas tempranas, principalmente al influir en la activación de vías clave, afectar el comportamiento tumoral y el microambiente.
Chaudhary et al (35)	Resumir el estado actual de la detección del cáncer de pulmón mediante el análisis de aliento con nanobiosensores quimiorresistivos.	La sensibilidad usando biosensores aumenta hasta en un 45% dependiendo del material	El análisis del aliento utilizando nanobiosensores representa una técnica "nariz-en-chip" no invasiva y muy prometedora para la detección temprana y precisa del cáncer de pulmón.
Abdel et al (36)	Investigar los niveles plasmáticos circulantes de miRNA-30a y miRNA-221 como marcadores no invasivos para la detección temprana del cáncer de pulmón de células no pequeñas	miRNA-30a: 40% de sensibilidad y 60% especificidad miRNA-221: 75% de sensibilidad y 80% especificidad	Los niveles elevados de miRNA-30a y miRNA-221 en el plasma circulante de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sugieren que estos microRNAs pueden servir como biomarcadores no invasivos.
Zhong et al (37)	Evaluar el potencial diagnóstico de los miRNAs circulantes en vesículas extracelulares, específicamente miR-520c-3p y miR-1274b, como biomarcadores no invasivos para la detección temprana del cáncer de pulmón de células no pequeñas	AUC: 0.877	miR-520c-3p y miR-1274b son biomarcadores prometedores y efectivos. Su elevación en pacientes (en comparación con personas sanas y pacientes con nódulos benignos) y su disminución tras la resección del tumor respaldan su potencial diagnóstico.
Yin et	Desarrollar un ensayo altamente	Se aumento la	La detección de mutaciones de EGFR y

al (38)	sensible para el análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA) con el fin de detectar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapas tempranas	sensibilidad un 74.7%	KRAS en el ctDNA, especialmente cuando se combina con biomarcadores proteicos, es un método prometedor para el diagnóstico temprano.
Song et al (39)	Desarrollar un método no invasivo para detectar y cuantificar el complejo autoanticuerpo p53-anti-p53 (PIC) y el antígeno p53 total (Tp53), y evaluar el uso de su proporción (PIC/Tp53) como biomarcador para la detección del cáncer de pulmón en etapas I a IV.	Sensibilidad del 81.6% y especificidad del 93.3%	El método es altamente aplicable y efectivo (con 81.6% de sensibilidad y 93.3% de especificidad) para identificar pacientes con cáncer de pulmón (etapas I-IV) de la población sana.
Bibiko va & Jianbin g (40)	Resumir los avances y el potencial de aplicación clínica de la biopsia líquida para la detección temprana del cáncer de pulmón.	AUC = 0.98	A pesar de su gran potencial para la detección temprana, el diagnóstico y el manejo eficiente del cáncer de pulmón, la implementación generalizada de la biopsia líquida en la práctica clínica requiere aún de un mayor desarrollo de tecnologías que mejoren su sensibilidad, especificidad, fiabilidad y reduzcan sus costos.

Biomarcadores moleculares

Los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas prometedoras para la detección temprana del cáncer de pulmón, ofreciendo alta sensibilidad y especificidad. Entre estos, los microARN (miARN) circulantes han demostrado un potencial significativo. Por ejemplo, miR-130b-3p, miR-1-3p y miR-423-5p mostraron una capacidad discriminadora excelente para distinguir pacientes con cáncer de pulmón en estadio I de individuos sanos, con un área bajo la curva (AUC) superior a 0.85 (18).

Otro biomarcador relevante es el ADN tumoral circulante (ctDNA), que ha mostrado una alta concordancia con las mutaciones tisulares en genes como EGFR y KRAS. La detección combinada de mutaciones en ctDNA y proteínas como CEA y NSE alcanzó una sensibilidad del 74.7% y una especificidad del 100% para NSCLC (36). Asimismo, la integridad y concentración de ctDNA, junto con marcadores proteicos, mejoraron la precisión diagnóstica, destacando su utilidad en la detección precoz (25).

Los perfiles microbianos circulantes también han emergido como biomarcadores innovadores. Especies bacterianas como *Selenomonas* y *Streptococcus* mostraron una sensibilidad del 75% y una especificidad del 78% para discriminar pacientes con cáncer de pulmón, independientemente del estadio (26). De manera similar, el ADN



microbiano plasmático (cmDNA) permitió detectar tumores en estadio I con una sensibilidad del 86.5%, superando las limitaciones de los métodos tradicionales (21).

Finalmente, las plaquetas educadas por tumores (TEPs) y sus ARN largos no codificantes (lncRNA) han demostrado un alto rendimiento diagnóstico. Los lncRNA STARD4-AS1 y ELOA-AS1 exhibieron AUCs de 0.800 y 0.754, respectivamente, para NSCLC, mejorando su eficacia al combinarse (17). Estos biomarcadores, junto con autoanticuerpos como anti-p53, que mostraron una especificidad del 93.3%, refuerzan el potencial de los enfoques multimodales en el diagnóstico temprano (38). En conjunto, estos avances subrayan la efectividad de los biomarcadores moleculares para transformar el cribado y manejo del cáncer de pulmón.

Biomarcadores proteicos y autoanticuerpos

Los biomarcadores proteicos han sido ampliamente estudiados por su potencial en la detección temprana del cáncer de pulmón. Entre ellos, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la enolasa específica de neurona (NSE) han demostrado utilidad, aunque su especificidad es limitada debido a su elevación en otras neoplasias y condiciones no malignas (29). Un estudio reciente desarrolló inmunosensores impedimétricos para la cuantificación de CEA y NSE, logrando límites de detección clínicamente relevantes (0.76 ng/mL y 0.52 ng/mL en suero humano, respectivamente), lo que sugiere su aplicabilidad en el diagnóstico temprano (19). Además, la proteína 4 del epidídimo humano (HE4) emergió como un biomarcador prometedor en un metanálisis, mostrando una precisión equilibrada independiente del estadio tumoral, lo que respalda su inclusión en guías clínicas (20).

Los autoanticuerpos asociados a tumores (TAA) también han mostrado potencial, especialmente en etapas iniciales. Por ejemplo, el complejo p53-anti-p53 y el antígeno p53 total (Tp53) se evaluaron mediante un método innovador, alcanzando una sensibilidad del 81.6% y una especificidad del 93.3% para detectar cáncer de pulmón en estadios I-IV (38). A pesar de esto, la sensibilidad reportada de los TAA en la literatura ronda solo el 30-40%, lo que limita su uso individual en cribado (24).

Enfoques integrados y tecnologías emergentes

La integración de múltiples biomarcadores y tecnologías emergentes ha demostrado ser una estrategia prometedora para mejorar la efectividad en la detección temprana del cáncer de pulmón. Estudios recientes destacan que la combinación de biomarcadores como GPER-1, Raftlin, lncRNAs (STARD4-AS1 y ELOA-AS1), microARN (miR-130b-3p, miR-1-3p) y proteínas (CEA, NSE) incrementa la sensibilidad y especificidad diagnóstica, superando las limitaciones de los enfoques unimodales (16-18). Por ejemplo, la combinación de STARD4-AS1 y ELOA-AS1 en TEPs logró un AUC de 0.800 para adenocarcinoma, evidenciando su potencial clínico (16).

Las tecnologías de biopsia líquida, como el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA), ADN libre de células (cfDNA) y células tumorales circulantes (CTCs), han revolucionado el diagnóstico temprano. Chen et al. (21) desarrollaron un modelo basado en ADN microbiano circulante (cmDNA) que alcanzó una sensibilidad del 87.7% y un AUC de 93.2%, incluso para tumores en estadio I. Asimismo, la detección de mutaciones en EGFR y KRAS en ctDNA, combinada con biomarcadores proteicos, mostró una sensibilidad del 74.7% (38). Estos avances subrayan la efectividad de los enfoques multimodales para reducir falsos positivos asociados a técnicas como la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT) (22).

La inteligencia artificial (IA) y las plataformas nanobiosensores emergen como herramientas clave para optimizar el rendimiento diagnóstico. Chaudhary et al. (35) destacan el uso de nanobiosensores en el análisis de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) en aliento, con sensibilidad del 75% y especificidad del 78%. Además, la IA facilita el procesamiento de datos multimodales (imagen, biomarcadores y clínica) para identificar patrones predictivos, como demostró Bibikova y Jianbing (40) en modelos de biopsia líquida. Estas tecnologías no solo mejoran la precisión, sino que también reducen costos y permiten monitoreo en tiempo real, esencial para poblaciones de alto riesgo (24). Sin embargo, se requieren estudios adicionales para estandarizar protocolos y validar su aplicabilidad en entornos rutinarios (27).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión demuestran que los biomarcadores moleculares, proteicos y autoanticuerpos, junto con tecnologías emergentes como biopsia líquida e inteligencia artificial, presentan una alta eficacia en la detección temprana del cáncer de pulmón.



Estos enfoques han alcanzado sensibilidades superiores al 75%, superando las limitaciones de métodos convencionales como la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT), que enfrenta problemas de costos y falsos positivos (6, 38, 25). Estos resultados respaldan lo señalado por Horne et al. (7) y Merchán-Villafuerte et al. (8), quienes destacan el potencial de los biomarcadores como herramientas precisas y objetivas para el diagnóstico temprano.

Estos resultados concuerdan con los reportados por Demera et al. (9), quienes destacan que biomarcadores como PD-1/PDL1, AR-V7 y HER2 son altamente específicos para el diagnóstico temprano de cáncer de mama y próstata. A diferencia de los sistemas de clasificación citológica analizados por Moina y Endara (12) para el cáncer cervical, que enfrentan desafíos como ambigüedad interpretativa y variabilidad interobservador. Por otra parte, al igual que en el estudio de Emédico et al. (10), donde la inteligencia artificial mejoró el diagnóstico y monitoreo del cáncer de mama mediante algoritmos de aprendizaje automático (como RNCs y MVSSs), en el cáncer de pulmón la IA también ha demostrado ser clave en el análisis integrado de datos multimodales (34, 40). Sin embargo, como advierten Davies et al. (9) y García de Yébenes y Carmona (11), la falta de estandarización en la validación de biomarcadores puede comprometer su fiabilidad clínica, un desafío que también aplica a los biomarcadores en cáncer de pulmón.

Además, la biopsia líquida se consolida como una herramienta central de medicina de precisión, superando las limitaciones de métodos invasivos. Esta prueba no invasiva permite detectar múltiples analitos tumorales (ctDNA, miARN, células tumorales circulantes, exosomas) en fluidos corporales (40)

Entre las principales limitaciones, al igual que señalan Demera et al. (9) y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (5), para otros tipos de cáncer, los altos costos de las pruebas moleculares y biotecnológicas podrían limitar su implementación en poblaciones con recursos económicos bajos o medios. Además, aunque biomarcadores como CEA y NSE son útiles, su baja especificidad en condiciones no malignas (24) refuerza la necesidad de estrategias integrales. Finalmente, la falta de estandarización en la validación de biomarcadores, señalada por Davies et al. (9), y la heterogeneidad de los estudios disponibles plantean desafíos para su adopción clínica generalizada. Asimismo, la equidad en el acceso a estas herramientas de precisión, a menudo costosas, representa un reto para los sistemas de salud pública, pudiendo

ampliar las disparidades en la atención oncológica. Es crucial que el avance técnico vaya acompañado de marcos éticos (como la privacidad de los datos de los pacientes) que garanticen un uso responsable y equitativo.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores constituyen una alternativa complementaria a la imagenología, favoreciendo la detección temprana, la estratificación de riesgo y la monitorización terapéutica. Sin embargo, para su implementación efectiva, será necesario abordar limitaciones económicas, mejorar la estandarización de protocolos y validar su utilidad en estudios multicéntricos. Su adopción generalizada dependerá críticamente de una validación multicéntrica rigurosa y del desarrollo de políticas públicas que garanticen su accesibilidad y integración equitativa en los sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Bade C, De la Cruz C. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(1), 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
2. Da Silva F, Nascimento D, Salem A, Monteiro, A, Souza R. Evolución del Tabaquismo e Incidencia de Cáncer de Pulmón en el Brasil (2000-2020). *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2025;71(1). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n1.4864>
3. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025;75(1):10-45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
4. Marquina F, Lévano C, Fuster D. Nuevos avances terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón inmunosuprimidos con enfermedades crónicas pulmonares en el periodo 2014-2022 a partir de la revisión de la literatura. *Revista Española de Salud Pública*. 2025;97(1), e1-e24. <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2023.v97/e202302015/es>
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (15 de octubre de 2024). Pruebas de detección del cáncer de pulmón. <https://www.cdc.gov/lung-cancer/es/screening/index.html>
6. Mazzone P, Silvestri G, Souter L, Caverly T, Kanne J, Katki H, Soylemez R, Detterbeck F. Screening for Lung Cancer CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Thoracic Oncology: Guideline and Consensus Statement*. 2021;160(5), e427-e494. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(21\)01307-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)01307-6/fulltext)
7. Home A, Harada K, Brown K, Min K, McDonald F, Price G, Putora P, Rothwell D, Faivre-Finn C. Treatment Response Biomarkers: Working Toward Personalized Radiotherapy for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(8), 1164-1185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.04.006>
8. Merchán-Villafuerte K, Perez-Gonzales G, Velez G, Vera S. Biomarcadores y diagnóstico temprano de enfermedades autoinmunes en la infancia: avances y

- desafíos. *Journal Scientific MQRInvestigar*, 2024;8(1), 3451-3470. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.1.2024.3451-3470>
9. Demera A, Holguín J, Macrillo C, Baquerizo A, Vidal S. Aplicaciones de la biotecnología en el diagnóstico temprano del cáncer mediante biomarcadores moleculares: Una revisión sistemática. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2025;12(1), 2563–2581. <https://doi.org/10.69639/arandu.v12i1.758>
 10. Emédico A, Da Silva J, Dos Santes J, Fontoura P, Vasconcelos J. Aplicação da inteligência artificial no diagnóstico e monitoramento do Câncer de Mama: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(5), e73198. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-292>
 11. Davies M, Sato T, Ashoor H, Hou L, Liloglou T, Yang R, Field J. Plasma protein biomarkers for early prediction of lung cancer. *eBioMedicine*. 2023;93, 104686. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104686>
 12. Moina A, Endara C. Evaluación crítica de sistemas citológicos en cáncer cervical: Revisión Bethesda y otros enfoques para diagnóstico eficaz. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*. 2024;5(1), 1190 – 1210. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1666>
 13. García de Yébenes M, Carmona L. Biomarcadores: cómo lograr su consolidación en práctica clínica. *Reumatología Clínica*. 2024;20(7), 386-391. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.05.005>
 14. Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L., Stewart, L., Thomas, J., Tricco, A., Welch, V., Whiting, P., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 15. Jeong S, Farfán L, Jiménez J. Cómo se redacta un artículo de revisión sistemática. *Cir Columna*. 2024;2(2), 131-137. <https://doi.org/10.35366/115863>
 16. Eliçora A, Güven B, Engin H, Tugba G, Fatih H. Could serum Raftlin and GPER-1 levels be new biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer? *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2025;20(92), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03296-4>
 17. Luo C, Lin Z, Huang F, Ning L, Yuan Y. Tumor-Educated Platelets lncRNA-STAR4-AS1 and ELOA-AS1 as Potential Novel Biomarkers for the Early Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*. 2025;17,1-9. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S498516>
 18. Ashirbekov Y, Khamitova N, Satken K, Abaildayev A, Yeleussizov A, Yegenova L, Kairanbayeva A, Kadirshe D, Utegenova G, Jainakbayev N, Sharipov K. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for the Early Diagnosis of Lung Cancer and Its Differentiation from Tuberculosis. *Diagnostics*. 2024;14 (23), 2684. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14232684>
 19. Arabnejad M, Tothill I, Chianella I. Impedimetric Biosensors for the Quantification of Serum Biomarkers for Early Detection of Lung Cancer. *Biosensors*. 2024;14(12), 624. <https://doi.org/10.3390/bios14120624>
 20. Zare M, Nasir A, Wu X, Zhou L, Lu J, Huang J, Wang Y, Ma Y, Gao Y, Zhang J. Serum human epididymis Protein-4 outperforms conventional biomarkers in the

- early detection of non-small cell lung cancer. *iScience*. 2024;27(11), 111211. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111211>
21. Chen H, Ma Y, Xu J, Wang W, Hao L, Quan C, Yang F, Lu Y, Wu H, Qiu M. Circulating microbiome DNA as biomarkers for early diagnosis and recurrence of lung cancer. *Cell Reports Medicine*. 2024;5(4), 101499. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101499>
 22. Duffy M. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for lung cancer: Early detection, monitoring and therapy prediction. *Tumor Biology*, 2023;46, S283-S295. <https://doi.org/10.3233/TUB-220044>
 23. Mohamed E, García D, Hossini M, Qi S, Fletcher D, Hart S, Guinn B. Identification of biomarkers for the early detection of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2024;45 (1), 1-22. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgad091>
 24. Gasparri R, Sabalic A, Spaggiari L. The Early Diagnosis of Lung Cancer: Critical Gaps in the Discovery of Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(23), 7244. <https://doi.org/10.3390/jcm12237244>
 25. Ren S, Zeng G, Yuling Y, Li, L, Tu H, Chai T, Hu L. Combinations of plasma cfDNA concentration, integrity and tumor markers are promising biomarkers for early diagnosis of non-small cell lung cancer. *Heliyon*. 2023;9(10), e20851. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20851>
 26. Zhou H, Liao J, Leng Q, Chinthalapally M, Dhilipkannah P, Jiang F. Combinations of plasma cfDNA concentration, integrity and tumor markers are promising biomarkers for early diagnosis of non-small cell lung cancer. *Microorganisms*. 2023;11(3), 582. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030582>
 27. Dama E, Colangelo T, Fina E, Cremonesi M, Kallikourdis M, Veronesi G, Bianchi F. Biomarkers and Lung Cancer Early Detection: State of the Art. *Cancers*. 2021;13(15), 3919. <https://doi.org/10.3390/cancers13153919>
 28. Lakhani D, Chen S, Antic S, Muterspaugh A, Cook C, Liu N, Shujat H, Jouan S, Winston B, Fieldas K, Nestrup J, Block S, Hinton A, Miller A, Atmajoana S, Helton J, Patel K, Balar A, Bianchi, ... Massion P. Establishing a cohort and a biorepository to identify biomarkers for early detection of lung cancer: The Nashville lung cancer screening trial cohort. *ATS Journals*. 2021;18(7), 1227–1234. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-344OC>
 29. Gasparri R, Sedda G, Caminiti V, Maisonneuve P, Prisciandaro E, Spaggiari L. Urinary Biomarkers for Early Diagnosis of Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(8), 1723. <https://doi.org/10.3390/jcm10081723>
 30. Yang S, Xia J, Yang Z, Xu M, Li S. Urinary Biomarkers for Early Diagnosis of Lung Cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2021;27, 100311. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100311>
 31. Maharjan N, Thapa N, Tu J. Blood-based Biomarkers for Early Diagnosis of Lung Cancer: A Review Article. *Journal of Nepal Medical Association*. 2020;58(227), 519–524. <https://doi.org/10.31729/jnma.5023>
 32. Tiwari, R. Breakthrough Biomarkers in Lung Cancer: Pioneering Early Detection and Precision Treatment Strategies. *Chinese Journal of Applied Physiology*. 2024;e20240034. <http://47.94.85.12:8889/article/1859398224374390784>
 33. Xu Y, Dong X, Qin C, Wang F, Cao W, Li J, Yu Y, Zhao Liang, Tan F, Chen W, Li N, He J. Metabolic biomarkers in lung cancer screening and early diagnosis

- (Review). *Oncology Letters*. 2023;25(6), 265.
<https://doi.org/10.3892/ol.2023.13851>
34. Bi L, Wang X, Li J, Li W, Wang Z. Epigenetic modifications in early stage lung cancer: pathogenesis, biomarkers, and early diagnosis. *MedComm*. 2025;6(3), e70080. <https://doi.org/10.1002/mco2.70080>
35. Chaudhary V, Taha B, Lucky Rustagi, S, Khosla A, Papakonstantinou P, Bhalla N. Nose-on-Chip Nanobiosensors for Early Detection of Lung Cancer Breath Biomarkers. *ACS Sensors*. 2024;9(9), 4469–4494. <https://doi.org/10.1021/acssensors.4c01524>
36. Abdel G, Ali E, Ahmed A, Hozayen W, Mohamed-Hussein A, Elnaggar M, Hetta H. Circulating miRNA-30a and miRNA-221 as Novel Biomarkers for the Early Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Middle East Journal of Cancer*. 2020;11(1), 50–58. <https://doi.org/10.30476/mejc.2019.81242.0>
37. Zhong Y, Ding X, Bian Y, Wang J, Zhou W, Wang X, Li P, Shen Y, Wang J, Zhang C, Wang C. Discovery and validation of extracellular vesicle-associated miRNAs as noninvasive detection biomarkers for early-stage non-small-cell lung cancer. *Molecular Oncology*. 2020;15(9), 2439-2452. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12889>
38. Yin J, Hu W, Gu H, Fang J. Combined assay of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers for early noninvasive detection and prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of cancer*. 2021;12(4), 1258–1269. <https://doi.org/10.7150/jca.49647>
39. Song K, Balasaheb S, Dashrath S, Kim J, Kim H, Kim T. Detection and Quantification of Tp53 and p53-Anti-p53 Autoantibody Immune Complex: Promising Biomarkers in Early-Stage Lung Cancer Diagnosis. *Biosensors*. 2022;12(2), 127. <https://doi.org/10.3390/bios12020127>
40. Bibikova M, Jianbing F. Liquid biopsy for early detection of lung cancer. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2023;1(4), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.08.005>