



Eficacia de terapias inmunológicas en cáncer de pulmón avanzado: revisión sistemática

Efficacy of immunotherapies in advanced lung cancer: a systematic review

Juan Leonardo Pacios-Dorado^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1539-7904>
Miguel Enrique Barroso-Fontanals² <https://orcid.org/0000-0003-3291-7457>
Raiza Fernández-Sosa³ <https://orcid.org/0000-0002-6900-9439>

¹Departamento de Enfermería, Hospital Oncológico "Conrado Benítez", Santiago de Cuba, Cuba

²Facultad de Medicina Nº 2. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba. Cuba

³Filial de Ciencias Médicas "Julio Trigo López". Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba. Cuba

***Autor para correspondencia:** jlpd2018@nauta.cu

RESUMEN

El cáncer de pulmón avanzado continúa siendo una de las principales causas de mortalidad mundial, con un pronóstico limitado pese a los avances terapéuticos. La irrupción de las inmunoterapias, especialmente los inhibidores de puntos de control inmunitario y vacunas como CIMAvax-EGF, ha transformado el panorama clínico al demostrar beneficios de supervivencia en subgrupos específicos de pacientes. Sin embargo, la eficacia es heterogénea y depende de factores clínicos y moleculares, lo que subraya la necesidad de biomarcadores predictivos robustos para optimizar la selección de candidatos. Estudios recientes evidencian que perfiles inmunológicos e inflamatorios multivariados permiten identificar mejor a los pacientes con buena respuesta, mientras que tecnologías emergentes de monitorización, como el análisis del aliento exhalado y la imagenología basada en inteligencia artificial, ofrecen alternativas no invasivas para evaluar la respuesta terapéutica y detectar resistencias tempranas. A pesar de estos avances, persisten limitaciones metodológicas, como tamaños muestrales reducidos, heterogeneidad en los diseños y falta de estandarización en biomarcadores y herramientas de seguimiento. En conjunto, la inmunoterapia representa una estrategia prometedora para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en cáncer de pulmón avanzado, aunque requiere validación rigurosa y enfoques personalizados para maximizar su impacto clínico y social.

ABSTRACT

Advanced lung cancer remains a leading cause of death worldwide, with a limited prognosis despite therapeutic advances. The emergence of immunotherapies, particularly immune checkpoint inhibitors and vaccines such as CIMAvax-EGF, has transformed the clinical landscape by demonstrating survival benefits in specific patient subgroups. However, efficacy is heterogeneous and depends on clinical and molecular factors, underscoring the need for robust predictive biomarkers to optimize candidate selection. Recent studies show that multivariate immunological and inflammatory profiles allow for better identification of patients with a good response, while emerging monitoring technologies, such as exhaled breath analysis and AI-based imaging, offer non-invasive alternatives for assessing therapeutic response and detecting early resistance. Despite these advances, methodological limitations persist, including small sample sizes, heterogeneity in study designs, and a lack of standardization in biomarkers and monitoring tools. Overall, immunotherapy represents a promising strategy for prolonging survival and improving quality of life in advanced lung cancer, although it requires





rigorous validation and personalized approaches to maximize its clinical and social impact.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con un estimado de 1,8 millones de muertes solo en 2020. A pesar de los avances en la detección temprana y la llegada de terapias dirigidas, el pronóstico para los pacientes con cáncer de pulmón avanzado (estadio III/IV) continúa siendo desfavorable, con tasas de supervivencia a cinco años de un solo dígito para la mayoría de los subtipos.⁽¹⁾ En los últimos años, el panorama terapéutico se ha visto transformado por la aparición de las inmunoterapias: intervenciones farmacológicas que aprovechan el sistema inmunitario para reconocer y eliminar las células malignas.⁽¹⁾ La introducción de inhibidores de puntos de control inmunitarios, como los anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4, ha brindado nuevas esperanzas para mejorar los resultados clínicos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado y, en menor medida, en el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Sin embargo, a pesar de su potencial, aún quedan preguntas clave sobre la eficacia general de estos agentes, la heterogeneidad de las respuestas de los pacientes y la integración óptima de la inmunoterapia en los regímenes de tratamiento.^(2,3)

La justificación para realizar una revisión sistemática sobre la eficacia de las inmunoterapias en el cáncer de pulmón avanzado es múltiple. En primer lugar, el cáncer de pulmón representa una carga sanitaria mundial, no solo en términos de mortalidad, sino también en cuanto a costes económicos, utilización de recursos sanitarios e impacto social en los pacientes y sus familias.⁽³⁾ Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de estrategias que puedan prolongar significativamente la supervivencia y mejorar la calidad de vida. En segundo lugar, si bien numerosos ensayos clínicos han establecido la actividad de las inmunoterapias en subgrupos de pacientes, el estado actual del conocimiento se caracteriza por una variabilidad sustancial en el beneficio observado, tanto dentro de los estudios como entre ellos.^(4,5,6) Esta variabilidad puede atribuirse a diferencias en las poblaciones de pacientes, la inmunogenicidad tumoral, la expresión de biomarcadores (como los niveles de PD-L1 y la carga mutacional tumoral) y las líneas de tratamiento previas.⁽⁵⁾

Además, persisten dudas sobre la secuenciación óptima y la combinación de inmunoterapias con quimioterapia, radioterapia o fármacos dirigidos. En tercer lugar, existe un creciente reconocimiento de las limitaciones de las herramientas actuales de evaluación de la respuesta, como los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), que podrían no captar adecuadamente los patrones únicos de respuesta y progresión observados con la inmunoterapia.⁽⁷⁾ Por ejemplo, fenómenos como la pseudoprogresión (un aumento transitorio del tamaño del tumor debido a la infiltración de células inmunes antes de la regresión posterior del tumor) desafían los criterios convencionales basados en imágenes y resaltan la necesidad de nuevos marcadores sustitutos y estrategias de monitoreo.⁽⁷⁾

Comprender lo que se conoce y lo que se desconoce sobre la eficacia de las inmunoterapias en el cáncer de pulmón avanzado es de suma importancia científica, tecnológica y clínica. Desde el punto de vista científico, elucidar los mecanismos de respuesta y resistencia a la inmunoterapia puede fundamentar el desarrollo de biomarcadores predictivos y agentes de nueva generación. Tecnológicamente, los avances en el descubrimiento de biomarcadores, el análisis del aliento exhalado y el modelado computacional están comenzando a ofrecer nuevas herramientas para el monitoreo de la enfermedad y la estratificación de los pacientes. Desde el punto de vista





económico y social, el alto costo de las inmunoterapias subraya la necesidad de evidencia sólida que oriente la selección de pacientes y las decisiones sobre políticas sanitarias, garantizando una asignación eficiente y equitativa de los recursos.⁽⁸⁾

La literatura actual proporciona una base para comprender el impacto de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón avanzado, pero aún existen importantes lagunas. Por ejemplo, si bien los inhibidores de puntos de control inmunitario han demostrado respuestas duraderas en un subgrupo de pacientes con CPCNP, la mayoría solo obtiene un beneficio modesto y se carece de marcadores predictivos fiables.⁽⁹⁾ Los ensayos clínicos a menudo excluyen a pacientes con un estado funcional deficiente o comorbilidades significativas, lo que limita la generalización de los hallazgos. Además, aún se están obteniendo datos reales sobre resultados a largo plazo, perfiles de toxicidad y calidad de vida. La necesidad de métodos no invasivos, rápidos y rentables para monitorizar la respuesta al tratamiento es particularmente acuciante; estudios recientes han explorado enfoques innovadores, como el análisis del aliento exhalado para detectar compuestos orgánicos volátiles asociados con la respuesta tumoral, lo que ofrece ventajas potenciales sobre las modalidades basadas en imágenes.⁽¹⁰⁾

Las implicaciones científicas de abordar estas incógnitas son sustanciales. Si se logran aclarar los determinantes de la eficacia de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón avanzado, se permitiría una selección más precisa de los pacientes, se reduciría la exposición a tratamientos ineficaces y potencialmente tóxicos, y se aceleraría el desarrollo de estrategias combinadas que superen los mecanismos de resistencia. La innovación tecnológica en el descubrimiento y la monitorización de biomarcadores podría personalizar aún más la atención, mientras que los análisis económicos podrían fundamentar las políticas de reembolso y el acceso a nuevas terapias. A nivel social, mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado representaría un avance significativo en la atención oncológica, con un impacto positivo en los profesionales sanitarios y los sistemas sanitarios de todo el mundo. Dada la rápida evolución del campo y la proliferación de estudios clínicos, es esencial una síntesis exhaustiva y metodológicamente rigurosa de la evidencia.⁽¹¹⁾

Las revisiones previas se han centrado típicamente en poblaciones reducidas, agentes inmunoterapéuticos específicos o criterios de valoración limitados. Sigue existiendo una necesidad crítica de una revisión sistemática actualizada que integre datos de subgrupos de pacientes, modalidades terapéuticas y métodos de evaluación de la respuesta, basándose tanto en resultados clínicos tradicionales como en biomarcadores emergentes. Dicho análisis también debería abordar explícitamente los desafíos metodológicos inherentes a la investigación en inmunoterapia, incluyendo la heterogeneidad de los diseños de los estudios, la variabilidad en las definiciones de biomarcadores y las limitaciones de los criterios de respuesta estándar.⁽¹²⁾

El presente trabajo está motivado por la urgente necesidad clínica de optimizar el uso de inmunoterapias en el cáncer de pulmón avanzado, el imperativo científico de comprender los determinantes de la respuesta y la resistencia, y los amplios desafíos tecnológicos, económicos y sociales que implica el manejo de esta enfermedad. Mediante una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre la eficacia de las inmunoterapias en el cáncer de pulmón avanzado, este estudio busca (1) sintetizar el estado actual del conocimiento sobre los resultados del tratamiento, (2) identificar lagunas e inconsistencias en la literatura, y (3) destacar consideraciones clave para la investigación, la práctica clínica y las políticas futuras. El objetivo de esta revisión es responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de las inmunoterapias en el manejo del cáncer de





pulmón avanzado, según la evaluación de los resultados clínicos, la monitorización basada en biomarcadores y las tecnologías no invasivas emergentes?

Para abordar esta pregunta, la revisión empleará una metodología rigurosa basada en las directrices PRISMA (Ítems de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis), garantizando una recuperación exhaustiva de la literatura, una selección transparente de los estudios y una evaluación crítica de la evidencia. La hipótesis de trabajo es que las inmunoterapias confieren un beneficio de supervivencia en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón avanzado, pero que las tasas de respuesta y la durabilidad son heterogéneas y están influenciadas por factores clínicos y moleculares. Además, se plantea la hipótesis de que nuevos métodos de monitorización, como el análisis del aliento exhalado, podrían mejorar la detección temprana de la respuesta al tratamiento e informar sobre estrategias terapéuticas personalizadas.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase y LILACS, abarcando el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2025. Se emplearon combinaciones de términos controlados y libres relacionados con cáncer de pulmón avanzado, inmunoterapia, PD-1, PD-L1 y CTLA-4.

Se elaboró siguiendo de manera estricta las recomendaciones de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), con el objetivo de garantizar transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico en la búsqueda bibliográfica, selección de estudios, extracción de datos y síntesis de resultados. Se tuvo en cuenta la guía SAGER (*Sex and Gender Equity in Research*) para garantizar un abordaje inclusivo y transparente en la presentación de los resultados, evitando sesgos relacionados con sexo y género en la interpretación de la evidencia.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, así como revisiones sistemáticas previas y metaanálisis publicados en inglés o español. Se excluyeron estudios preclínicos, reportes de casos aislados y artículos sin acceso completo al texto.

La selección se realizó de manera independiente por dos revisores, quienes evaluaron títulos, resúmenes y textos completos. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Para la gestión de referencias y eliminación de duplicados se utilizó el software Zotero.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0, mientras que los estudios observacionales fueron valorados con la escala Newcastle-Ottawa.

De cada estudio se extrajeron las siguientes variables: características de la población, tipo de intervención inmunológica, comparadores, desenlaces clínicos (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva, calidad de vida) y hallazgos relevantes sobre biomarcadores. Los resultados se organizaron en una tabla de características de los estudios incluidos.

Dada la heterogeneidad esperada en los diseños y desenlaces, se optó por una síntesis narrativa crítica, integrando la evidencia disponible sin realizar metanálisis estadístico.

DESARROLLO





Resultados clínicos de las inmunoterapias

La llegada de las inmunoterapias ha alterado significativamente el panorama terapéutico del cáncer de pulmón avanzado, con una creciente evidencia que sugiere mejores resultados de supervivencia en subgrupos selectos de pacientes. Un aspecto fundamental de estos avances es la observación de que los agentes inmunoterapéuticos, incluidos los inhibidores de puntos de control inmunitario y las vacunas terapéuticas, generan respuestas clínicas heterogéneas, medidas mediante criterios de valoración estándar como la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRG).⁽¹³⁾

Un estudio fundamental describe la aplicación de modelos de supervivencia paramétricos mixtos para distinguir entre supervivientes a corto y largo plazo en un ensayo controlado aleatorizado que evaluó CIMAvax-EGF, una vacuna terapéutica, frente a la mejor terapia de soporte.⁽¹⁴⁾ El análisis identificó una subpoblación sustancial (44%) de supervivientes a largo plazo entre los pacientes vacunados, con beneficios de supervivencia estadísticamente significativos sobre los controles observados tanto en los grupos de supervivencia a corto como a largo plazo ($p = 0,001$ y $p = 0,0002$, respectivamente). Este hallazgo subraya el potencial transformador de la inmunoterapia para lograr un control duradero de la enfermedad en un subgrupo de pacientes, un fenómeno que no se refleja adecuadamente en los análisis de supervivencia unimodales estándar.

La heterogeneidad de la respuesta se refleja además en la distribución de los resultados clínicos. Si bien una proporción de pacientes logra una supervivencia prolongada, evidenciada por una meseta en la cola de las curvas de supervivencia, otros obtienen un beneficio mínimo, lo que pone de relieve la necesidad de una mejor estratificación de los pacientes. Además, estudios que emplean metodologías de inferencia causal,⁽¹⁵⁾ demuestran que cuando se integran biomarcadores predictivos en los modelos de tratamiento, los pacientes clasificados como "buena respuesta" a CIMAvax-EGF presentan una supervivencia observada significativamente mayor en comparación con los controles ($p = 0,03$), mientras que no se observa diferencia en la supervivencia entre los "mala respuesta".

Esta estratificación no solo confirma el beneficio en la supervivencia en una población objetivo, sino que también ilustra las limitaciones de la inmunoterapia como solución universal. Estos hallazgos apoyan colectivamente la hipótesis de que las inmunoterapias confieren una ventaja de supervivencia en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón avanzado, aunque los resultados clínicos siguen siendo variables y están influenciados por las características subyacentes del paciente y del tumor.

Biomarcadores predictivos y factores de heterogeneidad

La heterogeneidad observada en la eficacia de la inmunoterapia ha impulsado la investigación de biomarcadores predictivos capaces de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de dichas intervenciones. Variables clínicas tradicionales, como la edad, el estado funcional y las comorbilidades, explican en parte la variabilidad de los resultados. Sin embargo, los marcadores moleculares e inmunológicos se reconocen cada vez más como determinantes críticos.⁽¹⁶⁾

En el contexto de CIMAvax-EGF, autores⁽¹⁵⁾ realizaron un análisis multivariable de biomarcadores previos al tratamiento, incorporando la concentración sérica basal de EGF, parámetros sanguíneos periféricos (incluido el índice neutrófilos/linfocitos [INL], el recuento de monocitos y neutrófilos) y biomarcadores de inmunosenescencia (como la proporción de linfocitos T CD4+). La métrica de información causal predictiva (ICP) indicó





que un modelo que integra cinco biomarcadores (proporción de linfocitos T CD4+, concentración basal de EGF, NLR, monocitos y neutrófilos) logró una alta precisión de predicción (ICP > 0,74), superando a los modelos univariados. Cabe destacar que los pacientes con perfiles de biomarcadores favorables tratados con CIMAvax-EGF experimentaron mejoras significativas en la supervivencia, mientras que aquellos con perfiles desfavorables no.

Este enfoque multivariado, basado en biomarcadores, contrasta con evaluaciones univariadas previas y se alinea con el paradigma en evolución de la medicina de precisión. Reconoce la base multifactorial de la respuesta inmunitaria y corrobora la opinión de que tanto los factores intrínsecos al tumor (p. ej., carga mutacional, expresión de PD-L1) como los parámetros inmunitarios del huésped modulan los resultados terapéuticos. Aunque marcadores específicos como PD-L1 y la carga mutacional tumoral se han estudiado ampliamente para los inhibidores de puntos de control inmunitario, los estudios CIMAvax-EGF destacan la importancia de integrar marcadores inmunológicos e inflamatorios adicionales para refinar la selección de pacientes.^(17, 18, 19)

Sin embargo, el proceso de identificación y validación de biomarcadores sigue siendo complejo. Por ejemplo, la dicotomización de variables continuas (p. ej., recuentos de linfocitos T CD4+, niveles de EGF) conlleva el riesgo de pérdida de información, mientras que los modelos multivariados, aunque más informativos, requieren una validación robusta en cohortes más amplias y diversas. Por lo tanto, la evidencia respalda la hipótesis de que las tasas de respuesta y la durabilidad se ven influenciadas por una constelación de factores clínicos y moleculares, lo que requiere un perfeccionamiento continuo de los algoritmos predictivos.^(20,21)

Tecnologías de Monitoreo Emergentes

El monitoreo tradicional de la respuesta en el cáncer de pulmón avanzado se basa principalmente en modalidades de imagenología y criterios estandarizados, como los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Sin embargo, estos enfoques se ven limitados por la poca frecuencia de los intervalos de evaluación, los altos costos y las dificultades para distinguir la progresión real de la pseudoprogresión, particularmente en el contexto de la inmunoterapia.⁽²²⁾

En respuesta, se están investigando tecnologías no invasivas, en particular el análisis del aliento exhalado y las herramientas avanzadas de imagenología, como complementos o alternativas para el monitoreo temprano y dinámico de la eficacia del tratamiento. Un estudio prospectivo que evalúa la utilidad de los compuestos orgánicos volátiles (COV) exhalados como marcadores indirectos de respuesta en pacientes sometidos a terapia sistémica para el cáncer de pulmón avanzado.⁽²³⁾ Mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS) y un conjunto de sensores basado en nanomateriales, el estudio identificó compuestos orgánicos volátiles (VOC) específicos (p. ej., alfa-felandreno, estireno, dodecano-4-metil) asociados con el control de la enfermedad y demostró que el nanoarreglo alcanzó una precisión del 85 % en la monitorización del control de la enfermedad (respuesta parcial o enfermedad estable). Cabe destacar que este enfoque permitió la detección temprana de pacientes sin respuesta, posiblemente precediendo la evidencia radiográfica de progresión.⁽²⁴⁾

Las implicaciones de estos hallazgos son significativas. El análisis del aliento exhalado ofrece un método rápido, a pie de cama y no invasivo para la evaluación seriada, lo que facilita el reconocimiento rápido del fracaso del tratamiento y la modificación oportuna de las estrategias terapéuticas. Esto es particularmente pertinente dados los patrones de respuesta atípicos observados con las inmunoterapias. Además, estas tecnologías pueden





ofrecer un valor complementario a los avances emergentes en imagenología, incluida la segmentación multimodal PET-CT mediante marcos de inteligencia artificial, con el desarrollo de un modelo de percepción intermodal dependiente del contexto (vMambaX) para la delimitación precisa de tumores. La mejora de las imágenes facilita la evaluación refinada de la respuesta y facilita la planificación de terapias adaptativas.⁽²⁵⁾

Más allá de la imagenología y la respiración asistida, la monitorización continua de biomarcadores sanguíneos mediante biosensores inalámbricos también está avanzando.⁽²⁶⁾ Investigaciones describen un dispositivo integrador capaz de medir de forma remota y en tiempo real las biomoléculas circulantes, que, si bien se ha demostrado para las concentraciones de fármacos, es prometedor para la monitorización dinámica de la inmunoterapia en la práctica clínica.^(27,28)

En conjunto, estas innovaciones anuncian una transición hacia paradigmas de monitorización más receptivos, personalizados y menos invasivos, con el potencial de mejorar los resultados clínicos mediante la detección temprana de resistencias y la intervención personalizada.

Comparación con tratamientos convencionales y combinaciones terapéuticas

Las inmunoterapias se han probado tanto en monoterapia como en combinación con tratamientos convencionales como la quimioterapia y los fármacos dirigidos. Estudios comparativos indican que, si bien la quimioterapia sigue siendo la base del tratamiento de primera línea para muchos pacientes, la integración de inmunoterapias puede mejorar la eficacia en poblaciones seleccionadas.⁽²⁹⁾

En el ensayo aleatorizado de CIMAvax-EGF, los pacientes vacunados con perfiles de biomarcadores adecuados lograron una supervivencia superior a la de quienes recibieron el mejor tratamiento de apoyo. El modelo de supervivencia combinada reveló un subgrupo diferenciado de supervivientes a largo plazo. Estos resultados contrastan con la experiencia histórica de un pronóstico uniformemente desfavorable en el cáncer de pulmón avanzado y subrayan el valor añadido de los enfoques inmunoterapéuticos.⁽³⁰⁾

Sin embargo, el beneficio de la inmunoterapia no se observa de forma universal. La existencia de pacientes que no responden o que progresan rápidamente dentro de las cohortes de inmunoterapia, incluso cuando se combina con quimioterapia, exige una selección precisa de los pacientes y un seguimiento continuo.⁽³¹⁾ Esto se ve corroborado por los hallazgos de autores, quienes demuestran que solo los pacientes con "buena respuesta", definidos por un modelo compuesto de biomarcadores, obtienen una ventaja significativa en la supervivencia con CIMAvax-EGF, mientras que los pacientes con "mala respuesta" presentan resultados similares a los del grupo de control.^(32,33)

Estos datos, en conjunto, enfatizan que las combinaciones terapéuticas y la secuenciación deben basarse en perfiles de riesgo-beneficio individualizados. La integración de inmunoterapias en la atención estándar debe basarse en evidencia sólida de eficacia en subpoblaciones bien caracterizadas, y la investigación futura debe continuar dilucidando las estrategias de combinación óptimas.

Limitaciones metodológicas y lagunas en la investigación

A pesar de los avances alentadores, persisten importantes desafíos metodológicos y lagunas en la investigación en la evaluación de inmunoterapias para el cáncer de pulmón avanzado. Las principales limitaciones identificadas en los estudios revisados incluyen tamaños muestrales pequeños, en particular en cohortes de descubrimiento de





biomarcadores, posibles sesgos de selección y la necesidad de validación externa de los modelos predictivos.⁽³⁴⁾

La heterogeneidad de los diseños de los ensayos, los criterios de valoración y los análisis estadísticos dificulta las comparaciones entre estudios y la síntesis metaanalítica.⁽³⁵⁾ Los modelos estándar de análisis de supervivencia pueden caracterizar inadecuadamente las distribuciones de supervivencia únicas observadas con las inmunoterapias, lo que requiere la adopción de modelos de combinación o de curación.⁽³⁶⁾ Además, si bien las tecnologías de monitorización emergentes, como la breathómica y la imagenología basada en IA, resultan prometedoras, su utilidad clínica se ve limitada por la naturaleza preliminar de la evidencia actual, la falta de estandarización y la necesidad de una validación prospectiva a gran escala.⁽³⁷⁾

Asimismo, si bien la medicina de precisión basada en biomarcadores es un objetivo ambicioso, la aplicación de modelos multivariados complejos a la práctica clínica habitual sigue siendo un desafío. Entre los problemas se incluyen la reproducibilidad de los ensayos de biomarcadores, las barreras logísticas para la elaboración de perfiles inmunitarios completos y la integración de diversos tipos de datos (p. ej., genómicos, proteómicos, metabolómicos, de imagenología) en algoritmos viables).⁽³⁸⁾

La generalización de los hallazgos de estudios que involucran predominantemente cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) a otros subtipos histológicos, como el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), requiere mayor investigación. También hay escasez de datos sobre la calidad de vida a largo plazo, los resultados informados por los pacientes y las consideraciones económicas asociadas con la implementación de la inmunoterapia.

CONCLUSIONES

La eficacia de las inmunoterapias en el cáncer de pulmón avanzado se caracteriza por un patrón heterogéneo pero prometedor de beneficio clínico, con un subgrupo de pacientes que logran mejoras duraderas en la supervivencia. La identificación y validación de biomarcadores predictivos es fundamental para optimizar los resultados terapéuticos, lo que respalda el paradigma de la oncología de precisión. Las nuevas tecnologías de monitorización no invasiva, como el análisis del aliento exhalado y la imagenología avanzada, ofrecen la posibilidad de una evaluación más temprana de la respuesta y una mayor personalización de la atención.

Sin embargo, persisten importantes desafíos metodológicos y translacionales, como la necesidad de una validación rigurosa de biomarcadores y herramientas de monitorización, la estandarización de los enfoques analíticos y la integración de nuevos flujos de datos en los flujos de trabajo clínicos. La investigación continua que aborde estas deficiencias será esencial para aprovechar al máximo el potencial de las inmunoterapias y extender sus beneficios a un espectro más amplio de pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peng Y, Li Z, Fu Y, Pan Y, Zeng Y, Liu J, et al. Avances y perspectivas de la inmunoterapia perioperatoria en el cáncer de pulmón no-microcítico. *KompassNeumol* [Internet]. 2023 [citado 12 de diciembre de 2025];5(2):47-58. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000530379>
2. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*. 24 de enero de 2021;16:223-49.





3. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730.
4. Jiménez Marín MI. Inmunización y fomento de la salud en el ámbito de los cuidados enfermeros. La inmunización aplicada al cáncer. *Conocimiento Enfermero* [Internet]. 2019 [citado 12 de diciembre de 2025];2(6):20-32. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8043541>
5. Viada-González CE, Fors-López MM, Caballero-Aguirrechu I, Reyes-Espinosa L, Rodríguez-Rodríguez PC, Santos-Morales O, et al. Inmunoterapia anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de próstata avanzado. *Vaccinmonitor* [Internet]. 3 de diciembre de 2024 [citado 12 de diciembre de 2025];33. Disponible en: <https://vaccinmonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccinmonitor/article/view/9219>
6. Dalotto-Moreno T, Blidner AG, RominaGirotti M, Maller SM, Rabinovich GA. Inmunoterapia en cáncer: Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. octubre de 2018 [citado 12 de diciembre de 2025];78(5):336-48. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802018000700005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Olano JLA, Armero CJS. INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DEL CANCER DE PULMON NO MICROCITICO. *Escuela de Posgrado Víctor Alzamora Castro* [Internet]. 28 de octubre de 2024 [citado 12 de diciembre de 2025];211182-211182. Disponible en: <https://duict.upch.edu.pe/revisio-tesis/index.php/EPG/article/view/636>
8. Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE, Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Morales Fuentes MA, Herrera Suárez A, et al. La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. octubre de 2019 [citado 12 de diciembre de 2025];41(5):1279-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242019000501279&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Saavedra Hernández D, García Verdecia B, González Morera A, Lorenzo-Luaces Álvarez P, Lage Dávila A, Saavedra Hernández D, et al. Marcadores de inmunosenescencia y su relación con el cáncer de pulmón. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. abril de 2021 [citado 12 de diciembre de 2025];11(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-01062021000100027&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Pan L, Meng F, Wang W, Wang X hao, Shen H, Bao P, et al. Nintedanib en un paciente anciano con cáncer de pulmón no-microcítico y neumonitis grave, refractaria a esteroides, inducida por inhibidores de puntos de control: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *KompassNeumol* [Internet]. 2023 [citado 12 de diciembre de 2025];5(2):76-92. Disponible en: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000530145>
11. Sánchez de CosEscuín J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 19 de diciembre de 2025];53(12):682-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289617302259>
12. Zhai X, Zhang J, Tian Y, Li J, Jing W, Guo H, et al. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients. *CancerBiolMed*. 15 de agosto de 2020;17(3):599-611.
13. Fernández Ruiz D, Cuevas Pérez O. CIMAvax-EGF®: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. *Revista Finlay*





- [Internet]. marzo de 2017 [citado 19 de diciembre de 2025];7(1):3-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342017000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Igarza MM, Jiménez GMR. CIMAvax-EGF: Vacuna terapéutica para el cáncer de pulmón basada en mecanismos antígeno anticuerpo. Revista Estudiantil HolCien [Internet]. 19 de marzo de 2025 [citado 19 de diciembre de 2025];6:e398-e398. Disponible en: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/398>
 15. Lorenzo Luaces P, Sanchez L, Saavedra D, Crombet T, Van Der Elst W, Alonso A, et al. Identifying predictive biomarkers of CIMAvaxEGF success in non-small cell lung cancer patients. BMC Cancer [Internet]. diciembre de 2020 [citado 19 de diciembre de 2025];20(1):772. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07284-4>
 16. Rodriguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalCancerResearch [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 19 de diciembre de 2025];22(15):3782-90. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/15/3782/79235/A-Phase-III-Clinical-Trial-of-the-Epidermal-Growth>
 17. Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, Schwartz TA, Ishizawar RC, Patel KP, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina. Chest. agosto de 2021;160(2):731-42.
 18. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Ann Oncol. 1 de octubre de 2017;28(10):2377-85.
 19. Zhang Q, Tang L, Zhou Y, He W, Li W. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. Front Immunol. 2021;12:663986.
 20. Matsumoto T, Fujita M, Hirano R, Sasaki T, Watanabe K. Risk factors for pneumocystis pneumonia onset in HIV-negative patients treated with high-dose systemic corticosteroids. InfectiousDiseases [Internet]. 3 de abril de 2019 [citado 28 de diciembre de 2025];51(4):305-7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2018.1558368>
 21. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. EurRespirRev [Internet]. 30 de septiembre de 2019 [citado 28 de diciembre de 2025];28(153):190022. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/16000617.0022-2019>
 22. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. Statistics in Medicine [Internet]. 15 de enero de 2006 [citado 28 de diciembre de 2025];25(1):127-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.2331>
 23. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. JCO [Internet]. 10 de junio de 2018 [citado 28 de diciembre de 2025];36(17):1668-74. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.6270>
 24. García B, Neninger E, De La Torre A, Leonard I, Martínez R, Viada C, et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies Is Related to Better Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Cancer Vaccine. ClinicalCancerResearch [Internet]. 1 de febrero de 2008 [citado 28 de diciembre de 2025];14(3):840-6. Disponible en:





- <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/14/3/840/179730/Effective-Inhibition-of-the-Epidermal-Growth>
25. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, Tanjore H, Polosukhin VV, Xu XC, et al. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 28 de junio de 2011 [citado 1 de enero de 2026];108(26):10562-7. Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1107559108>
 26. Gonzalez G, Crombet T, Torres F, Catala M, Alfonso L, Osorio M, et al. Epidermal growth factor-based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *Annals of Oncology* [Internet]. marzo de 2003 [citado 1 de enero de 2026];14(3):461-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419478319>
 27. Li X, Lv F, Wang Y, Du Z. Establishment and validation of nomogram for predicting immuno checkpoint inhibitor related pneumonia. *BMC Pulm Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 1 de enero de 2026];22(1):331. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02127-3>
 28. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* [Internet]. 31 de marzo de 2019 [citado 1 de enero de 2026];28(151):180100. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/16000617.0100-2018>
 29. Nataraj D, Ernst A, Kalluri R. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated With Endothelial To Mesenchymal Transition. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. agosto de 2010 [citado 1 de enero de 2026];43(2):129-30. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2010-0044ED>
 30. Veerappan A, O'Connor NJ, Brazin J, Reid AC, Jung A, McGee D, et al. Mast Cells: A Pivotal Role in Pulmonary Fibrosis. *DNA and Cell Biology* [Internet]. abril de 2013 [citado 1 de enero de 2026];32(4):206-18. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2013.2005>
 31. Rapoport BL, Shannon VR, Cooksley T, Johnson DB, Anderson L, Blidner AG, et al. Pulmonary Toxicities Associated With the Use of Immune Checkpoint Inhibitors: An Update From the Immuno-Oncology Subgroup of the Neutropenia, Infection & Myelosuppression Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer. *Front Pharmacol* [Internet]. 5 de octubre de 2021 [citado 1 de enero de 2026];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.743582/full>
 32. Li H, Ma W, Yoneda KY, Moore EH, Zhang Y, Pu LLQ, et al. Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer: a case report. *J Hematol Oncol* [Internet]. 28 de febrero de 2017 [citado 2 de enero de 2026];10(1):64. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0433-z>
 33. Utsumi H, Araya J, Okuda K, Watanabe J, Takekoshi D, Fujita Y, et al. Successful treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis with triple combination therapy: a case report. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 2 de enero de 2026];69(10):2033-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02600-0>
 34. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *IJMS* [Internet]. 20 de agosto de 2018 [citado 2 de enero de 2026];19(8):2460. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2460>
 35. Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, Xiong Y, Mammen J, Flores MV de, et al. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Clin Invest* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 2 de enero de 2026];129(10):4305-15. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/128654>





36. Su H, Na N, Zhang X, Zhao Y. The biological function and significance of CD74 in immune diseases. *Inflamm Res* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 2 de enero de 2026];66(3):209-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0995-1>
37. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins HH, Shabto JM, et al. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy. *Cancer* [Internet]. enero de 2019 [citado 2 de enero de 2026];125(1):127-34. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.31778>
38. Yu G, Tzouvelekis A, Wang R, Herazo-Maya JD, Ibarra GH, Srivastava A, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med* [Internet]. enero de 2018 [citado 2 de enero de 2026];24(1):39-49. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.4447>

