



Hacia una medicina de precisión: biomarcadores moleculares para la detección temprana y el pronóstico en cáncer de cuello uterino

Toward precision medicine: molecular biomarkers for early detection and prognosis in cervical cancer

»Alba Lucía Combita^{1,2,3}



¹Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

²Grupo de Investigación Traslacional en Oncología, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 26 de agosto de 2025. Aceptado el 16 de enero de 2026

<https://doi.org/10.51643/22562915.852>

Resumen

Introducción: el cáncer de cuello uterino (CCU) sigue siendo un desafío de salud pública global, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, con baja cobertura de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) y programas de cribado limitados. Aunque la citología y la detección de ADN de VPH han reducido la mortalidad, sus limitaciones en sensibilidad y especificidad generan sobrediagnóstico y procedimientos innecesarios. En este contexto, los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas prometedoras para mejorar la detección temprana, el cribado y la estratificación pronóstica del CCU.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura basada en estudios clínicos y traslacionales que evalúan biomarcadores inmunohistoquímicos, epigenéticos y transcriptómicos asociados con la progresión del CCU.

Resultados: entre los biomarcadores inmunohistoquímicos, p16^{INK4a}, Ki67, MCM2 y TOP2A demostraron mejorar la precisión diagnóstica y reducir derivaciones innecesarias. En el ámbito epigenético, la metilación del ADN viral (región L1) y de genes del huésped, como PAX1 y SOX1 se asociaron con lesiones de alto grado. Asimismo, los oncomiRNAs como miR-21 y miR-155 y supre-

* Autor para correspondencia: Alba Lucía Combita, BSc MSc PhD. Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Dirección: Cl. 1 #9-85, Bogotá, Colombia. Correo

Correo electrónico: alcombitar@unal.edu.co

<https://doi.org/10.51643/22562915.852>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

sores como miR-126 y miR-143 se relacionaron con la progresión tumoral y el pronóstico, y han mostrado ser útiles en biopsias líquidas, lo que refuerza su potencial como marcadores no invasivos. Los avances en epigenómica y transcriptómica han permitido identificar paneles multibiomarcadores con sensibilidad y especificidad superiores al 80%.

Conclusión: los biomarcadores moleculares representan herramientas prometedoras para un cribado de precisión en CCU. No obstante, la heterogeneidad metodológica exige estudios multicéntricos y de validación prospectiva antes de su implementación clínica.

Palabras clave: neoplasias del cuello uterino; biomarcador tumoral; virus del papiloma humano; carcinogénesis; diagnóstico molecular; expresión génica.

Abstract

Introduction: cervical cancer (CC) remains a major global public health challenge, particularly in low- and middle-income countries where human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and organized screening programs are limited. Although cytology and HPV DNA testing have contributed to reduced mortality, their limited sensitivity and specificity lead to overdiagnosis and unnecessary clinical procedures. In this context, molecular biomarkers have emerged as promising tools to improve early detection, screening accuracy, and prognostic stratification of CC.

Methods: a narrative review of the literature was conducted, focusing on clinical and translational studies evaluating immunohistochemical, epigenetic, and transcriptomic biomarkers associated with cervical cancer progression, including evidence derived from epigenomic and microRNA (miRNA) analyses.

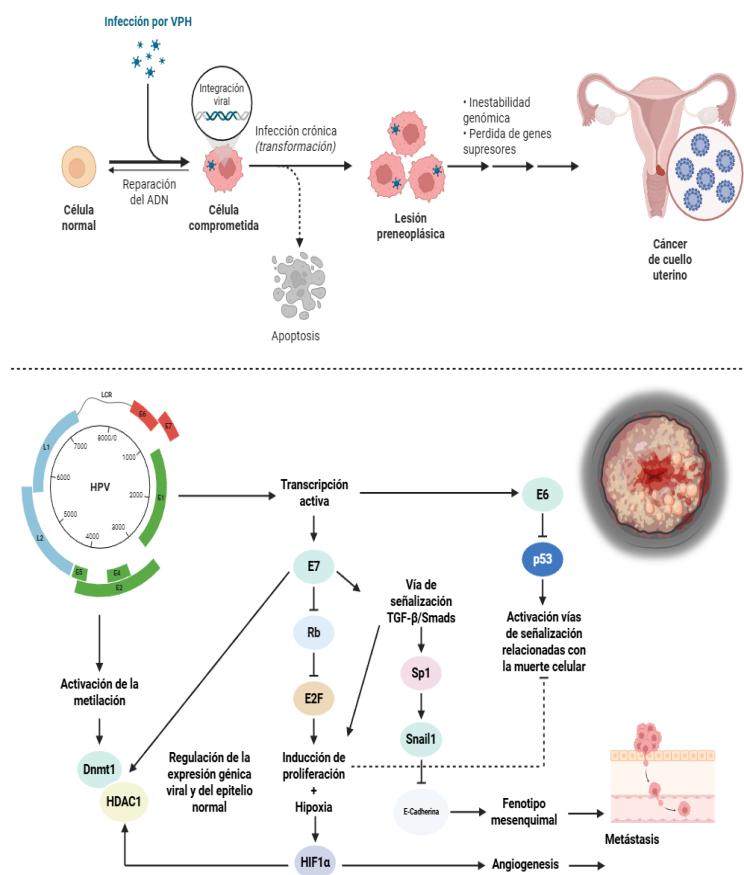
Results: among immunohistochemical biomarkers, p16^{INK4a}, Ki-67, MCM2, and TOP2A demonstrated improved diagnostic accuracy and reduced unnecessary referrals. From an epigenetic perspective, methylation of viral DNA, particularly within the L1 region, and host genes such as PAX1 and SOX1 were associated with high-grade cervical lesions. In addition, miRNAs regulate key carcinogenic processes, including proliferation, apoptosis, and invasion. OncomiRNAs such as miR-21 and miR-155, as well as tumor-suppressive miRNAs such as miR-126 and miR-143, were linked to tumor progression, prognosis, and showed potential utility in liquid biopsies. Advances in epigenomic and transcriptomic approaches have also enabled the identification of multibiomarker panels with sensitivities and specificities exceeding 80%.

Conclusion: molecular biomarkers represent promising tools for precision screening in cervical cancer. However, methodological heterogeneity underscores the need for large multicenter studies and prospective validation prior to clinical implementation.

Keywords: uterine cervical neoplasms; tumor biomarkers; human papillomavirus; carcinogenesis; molecular diagnosis; gene expression.

Resumen gráfico

Carcinogénesis por VPH



Puntos clave

- El 80% de los hombres y mujeres tendrán infección por el virus del papiloma humano (VPH) a los 45 años, siendo particularmente relevantes el VPH16 (60% de las infecciones) y el serotipo 18 (10-15%).
- Las células epiteliales basales indiferenciadas son infectadas por el VPH mediante microlesiones que exponen las capas más profundas del epitelio, lo que permite la unión de la proteína L1 del virión a los proteoglicanos de heparina. Posteriormente, la cápside cambia de conformación perdiendo la afinidad por el receptor primario. Tras muchas horas de internalización asincrónica de la cápside con la membrana plasmática, se produce la endocitosis. Entonces, los viriones se transportan en endosomas con un entorno ácido, donde sufren cambios estructurales posteriores. Inicialmente, se transcriben las proteínas E1 y E2. Durante la fase S de la replicación del material genético del virus, la proteína E2 estabiliza su interacción con el ADN, mientras que la proteína E1 actúa como una helicasa de ADN dependiente de ATP. El VPH no tiene las enzimas restantes necesarias para la replicación, por lo que utiliza las del huésped para ello. Las proteínas E6 y E7 pueden alterar el entorno celular, lo que conduce a la amplificación del genoma viral. Como resultado de la degradación de la proteína pRb, la proteína E2F permanece activa y se une a factores de transcripción, lo que conduce a la expresión de ciclinas y otras proteínas del ciclo celular. Finalmente, el virus se ensambla en los queratinocitos diferenciados.
- Los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas prometedoras para mejorar la detección temprana, el cribado y la estratificación pronóstica del cáncer de cuello uterino. Entre los biomarcadores inmunohistoquímicos, p16^{INK4a}, Ki67, MCM2 y TOP2A destacan por aumentar la precisión diagnóstica y disminuir las derivaciones innecesarias. En el ámbito epigenético, la metilación del ADN viral (región L1) y de genes del huésped, como PAX1 y SOX1, se correlaciona con lesiones de alto grado.

Introducción

A pesar de las pruebas de detección y la introducción de la vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano (VPH), el cáncer de cuello uterino (CCU) continúa siendo una de las principales causas de muertes por cáncer en mujeres, en particular en países de ingresos bajos y medianos¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 se registraron alrededor de 662.301 nuevos casos de CCU y aproximadamente 348.874 muertes, cifras que representan un aumento significativo respecto a las estimaciones de 2018². Hasta la fecha se han identificado más de 200 tipos de VPH, catorce de estos se clasifican como de alto riesgo, incluyendo los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, de los cuales los VPH 16 y 18 son responsables de hasta el 70% de los casos de CCU³. Si bien la infección persistente por VPH oncogénicos es esencial para el desarrollo del CCU, por sí sola no es suficiente; existen otros factores de riesgo relacionados con el cáncer, como los factores genéticos e inmunológicos del huésped, necesarios para su desarrollo⁴.

La naturaleza asintomática y poco específica del CCU en etapas tempranas a menudo conduce a un diagnóstico en etapas tardías⁵. En este contexto, las estrategias de cribado basadas en citología (prueba de Papanicolaou) y en la prueba de VPH han contribuido significativamente a la reducción de la incidencia y la mortalidad de la enfermedad⁶. Sin embargo, su capacidad para predecir la presencia de anomalías en el cuello uterino, así como la progresión de las infecciones por VPH de alto riesgo (VPHar) a la enfermedad, es limitada. Dado que más del 80% de las mujeres adquieren VPH en algún momento de su vida, pero solo ~1% desarrolla cáncer cervical, la detección de ADN viral carece de especificidad al no diferenciar infecciones transitorias de aquellas con potencial oncogénico.

Para evitar intervenciones innecesarias en mujeres con citología anormal, pero con bajo riesgo de desarrollar CCU, se requieren biomarcadores sensibles y específicos capaces de identificar procesos de carcinogénesis dependientes del VPH. Sin embargo, los ensayos actuales aún muestran un beneficio clínico limitado⁷. En este contexto, la identificación de nuevas herramientas de cribado y predicción del riesgo se vuelve prioritaria, ya que permitiría una mejor estratificación de las pacientes, optimizar las estrategias de prevención y orientar con mayor precisión las intervenciones terapéuticas⁸. A medida que se amplía el conocimiento sobre los mecanismos biológicos de la infección por VPH y se incorporan herramientas diagnósticas más avanzadas, surge la posibilidad de redefinir estrategias de cribado más eficaces. Estos avances podrían conducir, en un futuro cercano, a una reestructuración de los algoritmos diagnósticos actuales, lo que mejoraría la precisión en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas.

Este artículo de revisión analiza de manera crítica y actualizada los avances en biología molecular del cáncer de cuello uterino, con énfasis en los biomarcadores moleculares emergentes y su potencial aplicación translacional en la detección temprana, la estratificación del riesgo y el pronóstico clínico, destacando su relevancia para la optimización de los programas de cribado y el fortalecimiento de las estrategias de prevención y manejo de la enfermedad.

Biología de VPH y cáncer

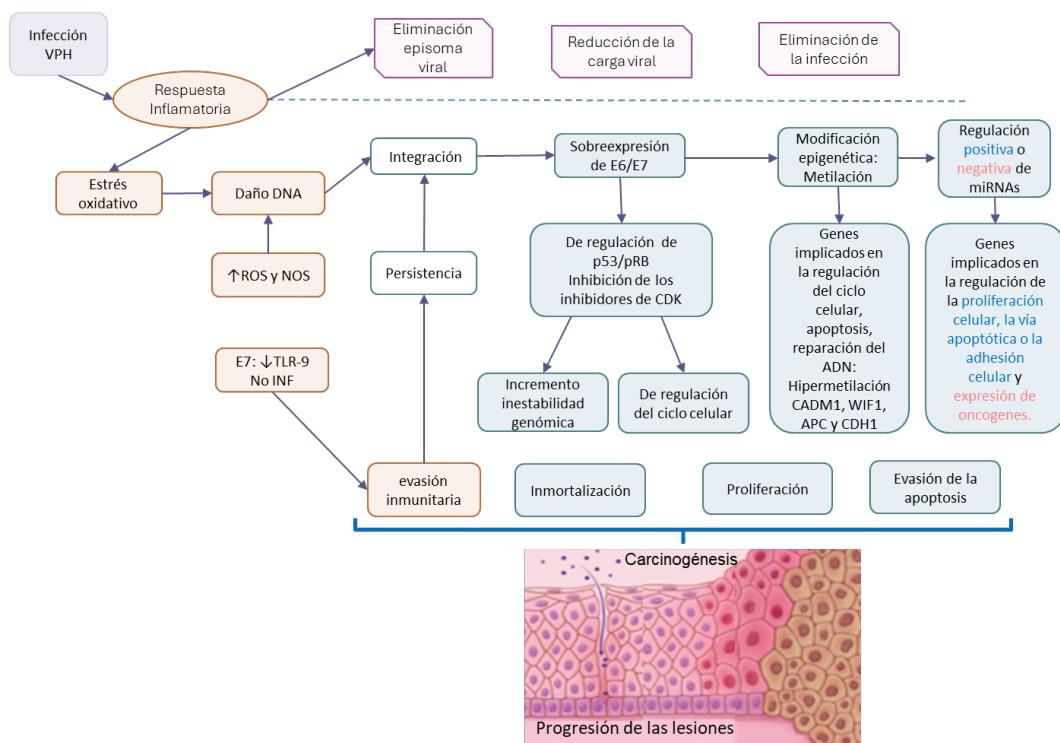
El vínculo entre la infección por VPH y CCU ha sido ampliamente documentado, especialmente tras la identificación de los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 en lesiones precancerosas y carcinomas invasivos⁹. La infección por VPH suele ser subclínica, pero en

algunos casos progrésa desde lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) hacia lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y finalmente, carcinoma invasivo. Los eventos fundamentales que favorecen la transformación neoplásica durante la progresión del CCU incluyen la persistencia de la infección, la integración viral, la sobreexpresión de oncogenes virales y la inestabilidad genómica del huésped (Figura 1). Estos eventos pueden estar modulados por la respuesta inmunitaria del huésped y por las modificaciones epigenéticas entre el huésped y el virus¹⁰. La integración del ADN viral promueve la expresión de los oncogenes E6 y E7; estas oncoproteínas inactivan los supresores tumorales p53 y retinoblastoma (pRb), favoreciendo la proliferación celular, la inestabilidad genómica y la resistencia a la apoptosis, lo que resulta en la transformación celular¹¹. E6 interactúa con la ubiquitina ligasa E6AP, induciendo la degradación de p53 e inhibiendo su acetilación, lo que impide la acti-

vación de vías apoptóticas y permite la acumulación de mutaciones. Por su parte, E7 se une a pRb y libera los factores E2F, lo que impulsa la transición G1/S y la proliferación celular; su inhibición aumenta la eficacia de los inhibidores de CDK4/6. Consecuentemente, la disfunción de los supresores tumorales p53 y pRb genera características distintivas de malignidad, incluyendo proliferación descontrolada, apoptosis alterada e inestabilidad cromosómica¹². La inflamación crónica genera un microambiente propicio para la infección persistente por VPH y la acumulación viral. Los ciclos repetidos de lesión y reparación tisular aumentan la renovación celular y el daño al ADN, lo que fomenta mutaciones en genes supresores de tumores e inestabilidad genómica que, en presencia de las oncoproteínas del VPH, aceleran la transformación neoplásica¹³. Otras funciones de estas dos oncoproteínas, relacionadas con la progresión del CCU, se detallan en la Tabla 1¹⁴.

Figura 1.

Mecanismos moleculares de la carcinogénesis inducida por el VPH.



La transformación maligna del epitelio cervical surge de una compleja red de interacciones entre factores virales y del huésped. Tras la infección inicial, la respuesta inmunitaria innata, incluida la señalización del interferón puede eliminar el VPH en su forma episomal, lo que limita la persistencia viral. Sin embargo, el daño al ADN del huésped y el estrés oxidativo favorecen la integración del genoma viral en el cromosoma celular. Este evento interrumpe el gen regulador E2 y promueve la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, elementos esenciales para la desactivación de los supresores tumorales p53 y pRb. La pérdida de estas vías de control permite una proliferación sostenida, la evasión de la apoptosis y la acumulación de inestabilidad genómica. La actividad de E6 y E7 también se asocia con la alteración de redes de microARN que conducen a la activación de rutas proangiogénicas (VEGF, IL-8) y a la reorganización de la polaridad celular, lo que impulsa la invasión tumoral y la metástasis. Paralelamente, las modificaciones epigenéticas tanto en el genoma viral como en el del huésped, incluida la metilación aberrante, potencian la expresión de oncogenes y silencian genes supresores. Estos cambios, junto con la evasión inmune mediada por la inhibición de TLR9 y de factores de respuesta a interferón, consolidan un microambiente favorable a la persistencia viral, a la inflamación crónica y a la progresión neoplásica.

Biomarcadores Virales

Dado que la infección por VPHar constituye el factor etiológico central en el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado y CCU. Esta relación causal sustenta el papel del análisis de ADN viral como uno de los biomarcadores más sólidos en el cribado primario. En consecuencia, gran parte de la investigación se ha orientado a la identificación de biomarcadores directamente asociados con el ciclo viral y con la carcinogénesis cervical, tales como la detección de ADN del VPHar, la genotipificación, la carga viral, el estado transcripcional, la metilación del ADN viral y la expresión de proteínas virales importantes en la transformación celular¹⁶.

La prueba de ADN del VPHar se ha consolidado como uno de los biomarcadores más robustos y utilizados en el cribado primario del CCU, debido a la estrecha relación entre la infección persistente por VPHar y la progresión hacia HSIL y cáncer invasivo. Considerada el estándar de oro, permite la detección de 14 genotipos oncogénicos y se caracteriza por su alta sensibilidad y elevado valor predictivo negativo¹⁷, lo que significa que un resultado negativo indica un riesgo reducido de progresión hacia lesiones de alto grado (CIN3) o CCU. Inicialmente se introdujo como herramienta de cribado en mujeres con citología ASCUS, demostrando mayor eficiencia que la repetición citológica y una sensibilidad comparable con menos derivaciones innecesarias a colposcopia¹⁸.

Tabla 1.

Lista de miRNA que muestran relevancia en la detección temprana, diagnóstico y seguimiento de pacientes con CCU (tomado y adaptado de Parvizi y colaboradores)¹⁵.

miRNA(s)	Fluido corporal	Expresión	Función en carcinogénesis	Relevancia diagnóstica en CCU
miR-21 miR-199a, miR-155-5p, miR-9, miR-10a, miR-20a, miR-196a, miR-203	Suero/Plasma	- Sobreexpresado CC	Promueve proliferación, invasión, resistencia a apoptosis y metástasis	Marcador para distinguir CC de sanos, pronóstico desfavorable
miR-34a	Suero/Plasma	- Sobreexpresado CC	Tumor supresor, reduce apoptosis, inhibe proliferación, involucrado en la diferenciación tumoral y la metástasis	Marcador de estadio, respuesta a tratamiento
miR-125a-5p, let-7d-3p, miR-30d-5p, miR-1468-5p	Exosomas (Plasma)	Mixto	Regulan proliferación, apoptosis, microambiente pro-tumoral	Biomarcador no invasivo en el seguimiento de la progresión de CC en varias etapas.
miR-21, miR-29a, miR-25, miR-200a y miR-486-5p	Suero	- Sobreexpresado CC		Biomarcadores para el pronóstico y diagnóstico de CC.
miR-409-3p, miR-31a y miR-218, miR-124, miR-1254, miR-144-3p y miR-337-3p, miR-139-5p, miR-375-3p, miR-29b, miR-758 y miR-378a-3p	Suero	- Subexpresado		Biomarcadores para el pronóstico y el diagnóstico del CC
miR-18a	Suero	- Sobreexpresado CC estadio III	Gen supresor de tumores. Activar cyclinD1 a través de la vía PTEN-PI3K-AKTmTOR, promoviendo así la proliferación de células de cáncer	Estadificación y pronóstico del CC
miARN-29a, miARN-25 miARN-486-5p	Suero	- Sobreexpresado en etapas tempranas		Detección de CCU en etapa temprana
miR-9, miR-192 y miR-205	Tejido y suero	- Sobreexpresado lesiones precancerosas y CC	miR-205 inhibidor de la proliferación e invasión en algunos cánceres. Promoción de la proliferación y migración de células de cáncer cervical	Detección de lesiones precancerosas y CC
miR-152, miR-1266	Suero	- Sobreexpresado	Implicados en progresión y estadificación tumoral	Distinguen etapas precancerosas y cáncer
miR-26b-5p, miR-142-3p, miR-143-3p, miR-223-3p	Moco cervical	- Sobreexpresado	Regulan inflamación, proliferación y microambiente	Indicadores tempranos de cambios precancerosos
miR-21, miR-146a, miR-146b-3p	Exosomas séricos	- Sobreexpresado	Promueven proliferación, migración y evasión inmune; reflejan la actividad tumoral en tiempo real	Sensibilidad elevada para CIN2/3 y CC; potencial para monitoreo de respuesta y recurrencia
miR-125a-5p		- Subexpresado	Regulador tumoral, inhibe proliferación y promueve apoptosis	Biomarcador emergente para diagnóstico y seguimiento

El estudio ARTISTIC (A Randomised Trial of Screening to Improve Cytology) evidenció que un resultado negativo en la prueba de VPH confiere una protección sostenida frente al riesgo de desarrollar NIC3 o CCU durante un período de hasta 10 años, comparable a la protección obtenida tras 3 años de citología negativa. Este hallazgo resalta la mayor capacidad predictiva de la prueba del VPH frente a la citología, lo que sugiere que su uso como estrategia de cribado podría extender los intervalos de seguimiento más largos sin comprometer la detección de lesiones de alto grado¹⁹. De manera complementaria, un ensayo canadiense con más de 19.000 mujeres, aleatorizadas al cribado primario con prueba del VPH frente a citología en base líquida, demostró que el uso del VPH redujo significativamente la probabilidad acumulada de NIC3 o peor a los 4 años, confirmando su mayor sensibilidad y valor predictivo²⁰. Estos resultados refuerzan que la detección del VPHar no solo ofrece mayor sensibilidad para identificar lesiones precursoras, sino que también optimiza la estratificación del riesgo a largo plazo, consolidando su papel como estándar en los programas de prevención del CCU.

La evidencia acumulada confirma que esta prueba supera a la citología de Papanicolaou en la detección de lesiones precancerosas y en la reproducibilidad²¹. Su alta presión y coste efectividad han llevado a proponer su implementación como prueba primaria en programas nacionales de cribado en países de Europa como Alemania, Italia, Turquía y los Países Bajos, incluyendo la opción de autotoma²². El estudio ATHENA (Addressing The Need for Advanced HPV Diagnostics), uno de los más amplios para evaluar el rendimiento de la prueba de genotipificación del VPH, evidenció que la positividad para los 14 genotipos de VPHar aumenta con la severidad de la lesión en todos los grupos de edad²³. Estudios complementarios, como Kaiser

Permanente y NHANES, mostraron una mayor prevalencia de VPH16 y 18 en mujeres de 14 a 24 años, con una reducción posterior²⁴. Según ATHENA, la genotipificación alcanzó una sensibilidad del 90,0%, especificidad del 70,5% y un VPN del 99,2%. Estos resultados avalan la derivación inmediata a colposcopia en mujeres positivas para VPH16/18, mientras que otros genotipos requieren evaluación citológica, y un resultado negativo ofrece alta seguridad frente al desarrollo de lesiones CIN3+ en los tres años siguientes²³.

Métodos innovadores como *careHPV* han demostrado ser alternativas costo efectivas en contextos de bajos recursos, facilitando el acceso al cribado con alta sensibilidad y especificidad²⁵. La prueba de ADN del VPHar ha mostrado utilidad en el seguimiento postratamiento²⁶. No obstante, sigue siendo necesario complementarla con estrategias de cribado adicionales que discriminan entre infecciones transitorias y casos con riesgo real de progresión, optimizando así la precisión y reduciendo las intervenciones innecesarias²⁷. En general, la genotipificación del VPHar constituye una herramienta útil para el cribado tras un cribado primario positivo, ya que permite estratificar a las mujeres con mayor riesgo de progresión a lesiones CIN3+ y CCU. También facilita la categorización de LSIL (ASCUS/LSIL/CIN1), aunque se requiere mayor evidencia para validar su utilidad en este contexto y su integración con otros marcadores, a fin de optimizar el cribado¹⁶.

Carga viral del VPHar

La carga viral refleja la replicación del ADN viral y se ha asociado con la persistencia de la infección y con un mayor riesgo de lesiones de alto grado y de cáncer cervical, especialmente en casos positivos para VPH16/18^{28,29}. El incremento de la carga viral del VPHar se asocia con la inmunosupresión del microambiente tumoral, la

resistencia terapéutica y un peor pronóstico³⁰. Aunque en etapas tempranas es baja, su aumento en infecciones persistentes se correlaciona con lesiones CIN de alto grado y cáncer. En casos de ASCUS carece de valor predictivo para la progresión a CIN.

No obstante, presenta limitaciones derivadas de la variabilidad genotípica, de la heterogeneidad muestral y de su baja capacidad predictiva en lesiones de bajo grado. En el cáncer cervical se asocia con mayor riesgo, pero en otros tumores relacionados con VPH (orofaringe, anal, vaginal) puede vincularse a una mejor supervivencia. Dado que no todas las copias virales son transcripcionalmente activas, una sola medición de la carga viral podría no ser suficiente. Su combinación con otros marcadores, como el estado transcripcional o la detección seriada y multi-genotipo, podría mejorar su sensibilidad y especificidad en los programas de cribado²⁸.

ARNm de los oncogenes virales E6/E7

Los oncogenes virales E6 y E7 son impulsores clave de la transformación maligna, por lo que se perfila como un biomarcador crítico al reflejar la actividad transcripcional del VPHar³¹. Durante la integración del ADN viral, la alteración del gen E2 induce la sobreexpresión de E6/E7, lo que conlleva la inactivación de p53 y pRb, favorece la inestabilidad cromosómica y promueve el avance hacia HSIL y cáncer cervical. En este contexto, la positividad de E6/E7 se ha correlacionado directamente con la severidad de la lesión, mientras que su negatividad sugiere un estado episomal o un control transcripcional que permitiría la regresión³².

A diferencia de la detección de ADN del VPH que refleja la exposición, las pruebas de ARNm identifican infecciones transcripcionalmente activas y clínicamente relevantes, ofreciendo una mejor estratificación del riesgo³³. En comparación

con la prueba de ADN de VPHar, el ARNm E6/E7 muestra mayor especificidad y valor predictivo positivo para HSIL y carcinoma escamoso invasivo³⁴. Un metaanálisis reportó para CIN2+ una sensibilidad de 93,9% y una especificidad de 61,7%, y que, su combinación con citología incrementa aún más la utilidad clínica, especialmente en LSIL³⁵. El ARNm de E6/E7 también es útil para el cribado de mujeres con citología ASCUS, ya que reduce las derivaciones innecesarias a colposcopia. De manera similar, otros estudios confirmaron que la positividad de E6/E7 en mujeres con ASCUS/LSIL confiere mayor riesgo de progresión, incluso en casos con citología normal ADN-VPHar positivo, al reflejar actividad oncogénica temprana³⁶. Así, el análisis de ARNm del VPHar puede anticipar la activación oncogénica y la progresión hacia la displasia severa; esto permite seleccionar a las pacientes que requieren evaluación colposcópica directa³⁷.

El rendimiento de la prueba ARNmVPH como método de detección primaria ha sido evaluado en el marco de programas poblacionales en Noruega y Suecia^{38,39}. Los resultados fueron similares a los de la prueba inicial de ADN de VPHar, pero con una ventaja en la reducción de las evaluaciones citológicas, lo que llevó a recomendar su consideración como prueba primaria de cribado¹⁶. Recientemente, en un estudio poblacional de mujeres con ADNVPH positivo, el ensayo de ARNm de siete tipos (PreTect HPV-Proofer⁷) mostró ventajas relevantes como herramienta de cribado. Este enfoque mantiene una sensibilidad diagnóstica comparable a la citología (72,2% frente a 70,6%), pero con una especificidad (72,3% frente a 53,0%) y un valor predictivo positivo significativamente superiores (28,1% frente a 19,1%), lo que reduce de manera sustancial las derivaciones innecesarias a colposcopia y el riesgo de sobretratamiento. Al detectar infecciones transcripcionalmente activas, el análisis de ARNm discrimina con mayor precisión las infecciones

clínicamente relevantes, ofreciendo una estratificación más refinada del riesgo, en particular para los genotipos de alto riesgo, como VPH16 y VPH18. Además, se ha evidenciado que el valor predictivo negativo del ARNm es alto y comparable al de la citología, lo que respalda la seguridad de su uso en los intervalos de seguimiento⁴⁰.

En general, el ARNm E6/E7 presenta sensibilidad y especificidad similares a las de las pruebas de ADN-VPHar. Como prueba poblacional, reduce las evaluaciones citológicas en mujeres mayores de 30 años y mejora la estratificación de riesgo, aunque incrementa la tasa de derivación a colposcopia³⁸. Su aplicación como cribado primario o secundario, en combinación con otros marcadores, lo convierte en una herramienta prometedora que requiere validación postratamiento y evaluación de sus limitaciones pronósticas.

La metilación del ADN viral

La metilación del ADN viral constituye un mecanismo epigenético central en la regulación de la infección por VPH y de la transición hacia la carcinogénesis cervical⁴¹. Este proceso puede reflejar tanto una respuesta del huésped para limitar la replicación viral como un cambio del propio virus, desde una infección productiva hacia un estado transformante⁴². Aunque el grado de metilación de los distintos tipos de VPH se ha relacionado con la gravedad de las lesiones cervicales, ello ha sido controvertido. Se ha observado que el grado de metilación de L1 en VPH 16, 18 y 52, pero no del 58, se asocia con la severidad de las lesiones y se correlaciona positivamente con el grado de metilación de los genes del huésped, como PAX1 y SOX1⁴¹. Otro estudio reportó que la metilación en L2/L1 de HPV16, 18, 31 y 45, así como en el gen DAPK, es mínima en la infección asintomática, pero

aumenta gradualmente a lo largo de las cuatro categorías patológicas durante la progresión al cáncer. Similarmente, se observaron niveles significativamente elevados de metilación en E2, L2 y L1 en mujeres con NIC3 asociada a VPH31, 18 o 45 frente a infecciones transitorias⁴³. Este patrón se ha replicado en múltiples genotipos de VPHar (16, 18, 31, 45, 52), aunque con variabilidad intergenotípica, y presenta similitudes entre genotipos estrechamente relacionados⁴⁴.

Estos hallazgos aportan información clave sobre la base molecular de la persistencia viral y mejoran la identificación de mujeres con VPH positivas que tienen mayor riesgo de progresar a CCU. Así, la medición de la metilación del ADN del VPH podría servir como marcador específico de infecciones de alto riesgo⁴⁵. Al diferenciar entre infecciones transitorias y transformantes, la metilación viral muestra mayor sensibilidad que la citología convencional y podría optimizar el cribado de mujeres con VPH positivo, reduciendo las derivaciones innecesarias a colposcopia. No obstante, la heterogeneidad entre regiones genómicas y genotipos exige validar su sensibilidad y especificidad antes de su implementación rutinaria en programas de cribado.

Biomarcadores proteínas celulares

La implementación de programas de cribado cervical ha mejorado la detección temprana y reducido la mortalidad; no obstante, las pruebas convencionales como la citología convencional, incluso en base líquida (CBL), presentan una sensibilidad limitada. Por su parte, la detección de VPHar ofrece alta sensibilidad, pero baja especificidad, con riesgo de falsos positivos y derivaciones innecesarias, mientras que los falsos negativos pueden implicar diagnósticos erróneos, lo que subraya la necesidad de métodos diagnósticos más precisos⁴⁶. Entre los biomarcadores prometedores destaca p16^{INK4a}, un inhibidor de CDK que refleja la desregulación inducida por las oncoproteínas virales E6/

E7 en células infectadas por VPH. En términos mecanísticos, E7 interfiere con pRb, anulando el ciclo de retroalimentación negativa pRb–p16 y provocando la sobreexpresión de p16, lo que favorece la progresión neoplásica. No obstante, su sobreexpresión no es exclusiva del VPH, pues también se observa en otros cánceres relacionados con la vía Rb y suele correlacionarse con un índice Ki-67 elevado⁴⁷. En el contexto del VPHar, p16 se ha consolidado como un biomarcador de progresión, dado que su sobreexpresión se asocia con lesiones de mayor grado (CIN2/3 y CCU). La combinación VPHar/p16 positivo identifica a las pacientes con mayor riesgo de agravamiento en un plazo de 3 años, especialmente en las de 35 a 60 años, que requieren derivación inmediata a colposcopia. En contraste, un resultado VPH positivo/p16 negativo permite un seguimiento seguro con una repetición del cribado cada 2 a 3 años⁴⁶.

Nuevas combinaciones de biomarcadores, como p16, Ki-67, MCM2, TOP2A y ProExC, han mostrado un alto potencial para optimizar la detección de HSIL/CIN2-3 y reducir las colposcopias innecesarias. Un estudio prospectivo reportó que la combinación de CBL con p16/MCM2 alcanzó una sensibilidad del 96,3% y una especificidad del 42,6%, superando a la prueba de VPHar con tinción dual p16/MCM2, así como a la citología convencional o a la prueba de VPHar sola, confirmando su valor como estrategia de cribado más precisa⁴⁸.

De manera complementaria, un panel integrado por TOP2A/MCM2, p16^{INK4a} y la ciclina E1 discrimina eficazmente HSIL y CCU en muestras de citología líquida, con un alto rendimiento diagnóstico⁴⁹. Otros autores demostraron que Eag1, combinado con la tinción dual de p16/Ki-67, mejoró la capacidad predictiva tras la conización, con un área bajo la curva superior a la de la tinción dual sola, proponiéndolo como un marcador emergente en el seguimiento⁵⁰.

Asimismo, la combinación de ProExC/p16 alcanzó una sensibilidad del 100% para CIN2 y una especificidad del 98% para CIN3, lo que confirma su utilidad para diferenciar lesiones de bajo y alto grado durante el seguimiento de LSIL⁵¹. Finalmente, el uso conjunto de p16^{INK4a} y HPV E4 en tejido se asoció con una menor probabilidad de regresión de CIN2 en mujeres p16 positivas, especialmente con VPH16 o con ausencia de E4. Este hallazgo refuerza el valor del uso de biomarcadores virales celulares para predecir el curso clínico de lesiones intermedias⁵².

Metilación del ADN del huésped

La metilación del ADN del huésped ha emergido como un biomarcador prometedor para la detección de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y CCU, debido a su papel en la regulación negativa de genes supresores de tumores inducida por la sobreexpresión de DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Este proceso, mediado por las oncoproteínas virales E6/E7 ocurre de manera temprana, contribuye al desarrollo de lesiones precancerosas y aumenta gradualmente con la progresión de la enfermedad, alcanzando su punto máximo en la etapa cancerosa⁵³.

Diversos estudios han demostrado metilación diferencial en genes como CADM1, MAL, miR124-2⁵⁴. Por ejemplo, la metilación de POU4F3 mostró mayor sensibilidad que la citología (70,1% vs. 42,7%) y especificidad similar para CIN2+ (81,4% vs. 80,4%)⁵⁵. multicenter study aimed to provide a clinical evaluation of the CONFIDENCE™ assay, which comprises a human papillomavirus (HPV; además, alcanzó sensibilidad del 74% y especificidad del 89% para CIN3+ en mujeres hrHPV-positivas⁶¹. De manera similar, la metilación de PAX1 tuvo desempeño comparable a la citología (79,3% vs. 78,6%) y mayor especificidad que la genotipificación de VPH16/18 (92,5% vs. 76,8%) para CIN3⁶². Genes como MAL y CADM1

también han mostrado resultados consistentes: en pruebas de PCR cuantitativas específicas de metilación (qMSP) su combinación alcanzó una sensibilidad del 68% y una especificidad del 75% para CIN2+, y en otro punto de corte, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 52% (AUC 0,72) comparable al cribado citológico (66% y 79% respectivamente)⁶³.

Aunque ningún gen individual ha mostrado la sensibilidad y la especificidad suficientes para identificar CIN3, los paneles han demostrado un mayor rendimiento. QIAsure® (FAM19A4 y miR124-2) mostró una sensibilidad comparable a la citología (71,3% vs. 76,0%), pero menor especificidad (78,3% vs. 87,0%) para la detección de CIN3+ en mujeres VPH positivas⁶⁴. GynTect®, un panel de seis marcadores de metilación (ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17 y ZNF671) alcanzó una sensibilidad del 67,7% para detectar CIN3+, que aumentó al 75% en mujeres ≥ 30 años, lo que demuestra una dependencia de la edad. Además, se observó una correlación positiva entre la puntuación de la prueba GynTect® y la gravedad de las lesiones cervicales⁶⁵. Todo esto sugiere que GynTect® podría usarse como un método de cribado efectivo debido a su especificidad, lo que reduciría las tasas de derivación a colposcopia basadas en resultados positivos para VPHar. En un estudio prospectivo de 1.758 mujeres con VPH-positivo, el cribado GynTect® solo tuvo alta sensibilidad y especificidad para CIN3+, de 94,1% y 68,4%, respectivamente, y redujo las tasas de derivación para colposcopia en un 67,2%⁶⁶.

El panel de metilación FAM19A4/miR124-2 se ha consolidado como un biomarcador independiente del genotipo de VPH para CIN2/3 y para el cáncer cervical. En un estudio multicéntrico en mujeres con VPH positivas de más de 25 países, se alcanzó una tasa de positividad del 98,3% en cáncer cervical, incluyendo histotipos raros y casos hrHPV-negativos⁶⁷. Además, la nega-

tividad de FAM19A4/miR124-2 en mujeres con ASC-US/LSIL o VPH16 negativo se asoció con una alta probabilidad de regresión espontánea de CIN2/3 sin tratamiento (CONCERVE Study)⁶⁸. En una cohorte china, el panel de metilación PAX1/SOX1 mostró sensibilidad del 100% y especificidad del 95,7% para distinguir LSIL- de HSIL+, con un VPP del 70,4%, superior al del VPH (61,6%). La combinación con la prueba de VPH aumentó el VPP al 81,8%⁶⁹. Asimismo, la combinación de citología con PAX1 o con PAX1/SOX1 alcanzó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 84–86%, confirmando su utilidad para el cribado de CCU⁷⁰.

El automuestreo ha sido implementado en varios países para aumentar la cobertura del tamizaje cervical y ha mostrado alta aceptación y precisión clínica en pruebas de VPH por PCR para detectar CIN3+, lo que respalda su uso como método primario de cribado. Aunque la citología no es confiable en estas muestras, la metilación representa una alternativa que puede realizarse directamente en el ADN extraído de mujeres VPH positivas. Un nuevo panel de metilación compuesto por ITGA4, ASCL1 y FAM19A4 alcanzó una sensibilidad del 84% y especificidad del 70%, superando a QIAsure y Gyntect ($p<0,001$) y con resultados comparables a los paneles ANKRD18CP, LHX8 y EPB41L3. Este panel podría sustituir la citología en el cribado, reduciendo las visitas médicas innecesarias y optimizando la derivación ginecológica⁷¹. En conjunto, la evidencia indica que los paneles multigénicos basados en metilación ofrecen mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas comerciales actualmente disponibles, con potencial para reemplazar la citología como método de cribado, optimizar el cribado poblacional y reducir la necesidad de visitas médicas adicionales.

Las metodologías de asociación epigenómica completa (EWAS) permiten explorar el epigenoma en busca de firmas robustas de CIN2+/-

CIN3 y CCU, seleccionando sitios CpG centinela trasladables a la práctica clínica⁷². En este contexto, un estudio basado en la matriz EPIC 850K identificó 409 sitios CpG diferencialmente metilados en CIN3 y CCU, destacando a PAX1 y NREP-AS1 como biomarcadores independientes; su combinación alcanzó una sensibilidad del 83%, especificidad del 87% y un AUC de 0,77 en cohortes de validación, lo que confirma la relevancia clínica de este enfoque y su potencial para optimizar estrategias de detección temprana para el CCU⁷². Sin embargo, el epigenoma cervical sigue poco caracterizado y se requieren ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos. Hasta ahora, solo se ha realizado un EWAS completo que identificó cuatro genes candidatos (CA10, DPP10, FMN2, HAS1)⁷³. Estudios de menor tamaño muestral han reportado biomarcadores adicionales como SLC6A5, SOX1, SOX14 y TBX20, siendo especialmente relevantes SOX1 y SOX14 para la detección de adenocarcinoma cervical y carcinoma escamoso⁷³.

Otro análisis de metilación genómica identificó paneles novedosos (JAM3/ANKRD18CP, C13ORF18/JAM3/ANKRD18CP y JAM3/GFRA1/ANKRD18CP), con sensibilidades de 76–77% y especificidades de 81–83% para CIN2+, superando la especificidad de la prueba de hrHPV (42%). Estos resultados sugieren que los paneles de metilación podrían reducir las colposcopias innecesarias en mujeres derivadas por citología anormal⁷⁴. Un estudio de 2023 identificó, mediante el modelado de árboles de decisión, el panel ANKRD18CP, LHX8 y EPB41L3 como el más robusto, con AUC de 0,83–0,84, sensibilidades del 82–84% y especificidades del 71–74% en cohortes de automuestreo, y con desempeño consistente en condiciones reales⁷⁵.

Un estudio reciente identificó y validó un panel de cinco marcadores de metilación (FMN2, EDNRB, ZNF671, TBXT y MOS) utilizando la base de datos TCGA-CESC y tres cohortes internacionales (EE. UU., Sudáfrica y Vietnam). Mediante

QM-MSP en aproximadamente 500 muestras de tejido y frotis cervicales, el panel mostró alta sensibilidad y especificidad para CIN3+ y carcinoma escamoso: en tejidos alcanzó AUC cercano a 1,0, y en frotis cervicales logró sensibilidades de hasta 87% y especificidades de 95%, con buen rendimiento en la discriminación de HSIL frente a LSIL/normal. Incluso los carcinomas HPV negativos presentaron hipermetilación de estos genes, consolidando este panel como una herramienta molecular prometedora para el cribado y el cribado de lesiones de alto riesgo, aunque requiere validación prospectiva en grandes cohortes⁷⁶.

MicroARN (miRNA)

Los microARN (miARN) son reguladores postranscripcionales clave en la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino (CCU). La infección persistente por VPH de alto riesgo (VPHar) y las oncoproteínas E6/E7 alteran la expresión y el epigenoma, favoreciendo la replicación viral, la inestabilidad genómica y la transformación maligna¹⁵. Entre los oncomiRNAs más relevantes se incluyen miR-10a, miR-19, miR-21, miR-29a, miR-126-3p, miR-146b, miR-155, miR-182 y miR-20b-5p, cuya sobreexpresión favorece la proliferación, invasión, migración celular y resistencia a la apoptosis, asociándose con mal pronóstico y menor supervivencia global⁷⁷. En contraste, la pérdida de miRNAs con funciones supresoras, como miR-23-3p, miR-4262, miR-143, miR-34a, miR-125a y miR-218, elimina mecanismos de control que contribuyen a la invasión, la metástasis y la resistencia terapéutica⁷⁷.

Un ejemplo bien caracterizado es la sobreexpresión de miR-21, que reprime RECK y favorece la proliferación y la migración en células transformadas por HPV16 (CaSki y SiHa)⁷⁸. Además, miR-21 regula negativamente otras dianas críticas como PTEN, RHOB, PI3K/

Akt, PDCD4, STAT3 y NF-κB, todas vinculadas a la progresión tumoral⁷⁹. Por el contrario, la pérdida o disminución de miRNA supresores durante la infección persistente por VPHar elimina mecanismos de control y activa vías oncogénicas. La reducción de miR-34a, un regulador clave mediado por p53, se asocia con la pérdida de apoptosis y con proliferación descontrolada, mientras que la disminución de miR-218 se vincula con una mayor capacidad metastásica y un peor pronóstico, al regular genes de adhesión y migración celular⁸⁰.

La modulación de la expresión de miARN inducida por el VPH favorece simultáneamente la replicación viral, la persistencia de la infección y la transformación maligna, alterando procesos celulares como la inestabilidad genómica, la progresión tumoral, la migración, la invasión y las respuestas inflamatorias¹⁵. Estos miARN

desregulados también activan vías proinflamatorias, aumentando la producción de citocinas y creando un microambiente tumoral que refuerza la inflamación crónica y potencia la progresión de las lesiones cervicales. En conjunto, estos mecanismos evidencian la compleja interacción entre la infección persistente por VPH, la alteración de los perfiles de miARN y la dinámica inflamatoria en la patogénesis del cáncer de cuello uterino (CCU)⁸¹.

Los miARN se perfilan como biomarcadores pronósticos no invasivos de gran valor clínico. Sus niveles de expresión se correlacionan con el estadio tumoral, la presencia de metástasis y la supervivencia global, lo que los convierte en herramientas útiles para la estratificación del riesgo y la planificación de terapias personalizadas⁷⁹. La Tabla 2 muestra algunos de los ejemplos más frecuentes.

Tabla 2.

Principales funciones de las oncoproteínas E5, E6 y E7 en el proceso de carcinogénesis del cáncer de cuello uterino (tomado y adaptado de Bhattacharjee y colaboradores)¹⁴.

Hallmarks del cáncer asociados	Funciones principales
E6	<ul style="list-style-type: none"> Evasión de la apoptosis: resistencia a la muerte celular programada.
Señales proliferativas sostenidas.	<ul style="list-style-type: none"> Degradación de p53 vía ubiquitina-proteasoma (complejo E6/E6AP/p53), lo que bloquea la apoptosis. Inhibición de Bak, Bax y FADD, lo que suprime la cascada apoptótica. Activación de NF-κB y proteínas antiapoptóticas (cIAP-2). Inhibición de p300/CBP y modulación del ciclo celular. Estimulación indirecta de la proliferación por pérdida del control de los puntos de control.
Inmortalidad replicativa. Evitando la senescencia.	<ul style="list-style-type: none"> Inmortalización celular mediante activación de hTERT vía c-Myc y Sp1, y degradación de NFX1-91. Estabilización de transcritos oncogénicos. Regulación negativa de proteínas de adhesión celular (SCRIB, MAGI-1/2/3, fibulina 1).
Invasión y metástasis activadas.	<ul style="list-style-type: none"> Promoción de la migración y de las metástasis vía ROS y degradación de la matriz extracelular.
Inestabilidad genómica y mutaciones.	<ul style="list-style-type: none"> Inducción de inestabilidad genómica a través de la regulación positiva de APOBEC3, la inhibición de XRCC1 y otras proteínas de reparación del ADN.

Hallmarks del cáncer asociados	Funciones principales
Evasión del sistema inmune.	<ul style="list-style-type: none"> Supresión de IRF-3 e IFN-α/TYK2. Bloqueo de la respuesta antiviral del huésped.
Inducción de angiogénesis.	<ul style="list-style-type: none"> Inducción indirecta de la angiogénesis mediante la interacción con E7 (VEGF, IL-8).
E7	
Señales proliferativas sostenidas.	<ul style="list-style-type: none"> Inactivación y degradación de pRb y de miembros de la familia pocket (p107, p130), liberando E2F y promoviendo la entrada descontrolada en la fase S.
Evasión de supresores de crecimiento.	<ul style="list-style-type: none"> Inactivación de p21 y p27 - desregulación de la ciclina A/E-CDK2.
Inestabilidad genómica.	<ul style="list-style-type: none"> Mediante la sobreexpresión de centrosomas, lo que causa aneuploidía.
Invasión y metástasis.	<ul style="list-style-type: none"> Sobreexpresión de MMP-9, lo que favorece la degradación de la matriz extracelular.
Inflamación promotora de tumores.	<ul style="list-style-type: none"> Modulación de inflamación crónica por unión a TLR9 e interferencia con señalización IFN-γ/cGAS-STING
E6/E7	
Invasión y metástasis; reprogramación del metabolismo energético.	<ul style="list-style-type: none"> Regulación negativa de TIMP-2 y RECK, lo que potencia la actividad de MMPs. Regulación positiva de GLUT1 y piruvato quinasa (alteración metabólica).
Inducción de angiogénesis.	<ul style="list-style-type: none"> Regulación negativa de maspina y trombospondina-1 sobreexpresión de VEGF e IL-8.
	<ul style="list-style-type: none"> Aumentan la actividad del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF-κB), vinculando directamente la expresión del oncogén viral con las vías de señalización inflamatoria que impulsan la oncogénesis
E5, E6 y E7	
	<ul style="list-style-type: none"> Activan la vía inflamatoria COX-PG y promoviendo un estado proinflamatorio que apoya la progresión tumoral Aumentan la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que amplifica la inflamación crónica y crea un ciclo de retroalimentación que favorece la carcinogénesis impulsada por el VPH.
Invasión y metástasis	<ul style="list-style-type: none"> Recluta células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y otras células inmunes inmunosupresoras, que inhiben las respuestas antitumorales y facilitan la progresión tumoral.
	<ul style="list-style-type: none"> activa el factor de transcripción NF-κB, vinculando las oncoproteínas virales con vías inflamatorias como COX-PG, que incrementan citocinas proinflamatorias, mantienen un ciclo de retroalimentación inflamatoria y promueven la supervivencia y proliferación celular

El potencial de los miARN como biomarcadores se ha explorado en lesiones de bajo grado. En uno de los primeros estudios, la detección de miR-29a en células exfoliadas cervicales mostró alta sensibilidad (92,6%), especificidad (80,7%), valor predictivo negativo (98,3%) y valor predictivo positivo (46,2%) para identificar lesiones de alto grado no detectadas en pacientes con LSIL/CIN1, aunque se requieren más investigaciones en población general para confirmar estos hallazgos⁸².

La mayoría de los métodos de detección basados en miARN emplean biomarcadores únicos, lo que limita su sensibilidad y especificidad. Para superar esta restricción, se desarrolló un panel sérico que combina SCC Ag con miR-29a, miR-25 y miR-486-5p para el diagnóstico temprano del cáncer cervical. En la fase de descubrimiento (140 casos y 140 controles), alcanzó una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 92,9 %, resultados validados en una cohorte independiente con sensibilidad del 80% y especificidad del 96,7%, lo que respalda su utilidad como prueba de biopsia líquida no invasiva para la detección precoz⁸². Un estudio evaluó un panel de cinco miARN (miR-126-3p, miR-451a, miR-144-3p, miR-20b-5p y miR-155-5p) en citología en base líquida y moco cervical de mujeres con lesiones: desde tejido normal hasta neoplasias cervicales. Se reportó un alto rendimiento diagnóstico (AUC 0,89–0,96) cuando se combinó en un nomograma junto con genotipo de VPH y edad, lo que evidencia su potencial como herramienta de cribado⁸³.

Gracias a su notable estabilidad frente a la degradación por ARNasa, los miRNA circulantes en plasma y suero se perfilan como biomarcadores no invasivos de gran utilidad clínica. Un estudio demostró una correlación significativa entre los perfiles séricos y cervicales, así mismo, se observó mayor expresión de miR-21, miR-146a, miR-155, miR-182 y miR-200c, y menor expresión de miR-145, todos asociados con lesiones cervicales, lo que respalda su aplicación en estrate-

gias no invasivas para la detección de CCU⁸⁴.

Otro trabajo desarrolló un clasificador plasmático basado en seis miARN (miR-26b-5p, miR-146b-5p, miR-191-5p, miR-484, miR-574-3p y miR-625-3p), que mostró una eficacia diagnóstica moderada a alta (AUC consistente) para discriminar lesiones de alto grado, CCU y controles. Estos miRNAs están implicados en la regulación de genes asociados con la proliferación celular, la vía MAPK y la señalización Wnt, lo que respalda su potencial como biomarcadores no invasivos capaces de mejorar la eficacia del cribado de lesiones cervicales⁸⁵. Un estudio reciente mostró que los perfiles de miARN en orina reflejan de manera consistente los hallazgos en suero, raspado cervical y tejido tumoral, lo que posiciona a la orina como una fuente no invasiva de gran valor clínico. En particular, el panel urinario integrado por miR-145-5p, miR-34a-5p y miR-218-5p alcanzó 100% de sensibilidad y 92,8% de especificidad para diferenciar lesiones precancerosas del cáncer frente a controles sanos. Además, la sobreexpresión de oncomiRNAs (miR-21, miR-199a, miR-155-5p) y la disminución de supresores (miR-34a, miR-145, miR-218) se correlacionaron con la progresión tumoral y con parámetros clínicos asociados al VPH de alto riesgo. De manera destacada, miR-34a-5p y miR-218-5p se identificaron como factores pronósticos independientes de la supervivencia global, lo que refuerza su utilidad en la estratificación de riesgo. Estos hallazgos consolidan el potencial de los miARN urinarios como herramienta de cribado y seguimiento, con ventajas prácticas, como la recolección sencilla y la posible integración en programas poblacionales, especialmente en entornos de recursos limitados. No obstante, se requiere validar estos resultados en cohortes amplias y estandarizar los procedimientos de muestreo y análisis antes de su aplicación clínica rutinaria⁸⁶.

Evidencias crecientes vinculan los miRNA con la progresión y el pronóstico del cáncer de cuello uterino (CCU). Un estudio identificó miR-216b-5p,

miR-585-5p y miR-7641 como predictores de mal pronóstico, cuyos genes diana participan en vías oncogénicas e inmunológicas, lo que sugiere su potencial como marcadores clínicos, aunque requieren validación en cohortes prospectivas amplias⁸⁶. Asimismo, la disminución de miR-214-5p se asoció con menor respuesta a radioterapia, atribuida al aumento de ROCK1. El aumento exógeno de miR-214-5p regula específicamente ROCK1 y mejora la sensibilidad del CCU a la radioterapia⁸⁷.

De igual forma, se reportó una expresión reducida de miR-126 en tejidos de CCU frente a tejidos normales, correlacionada con invasión linfática, metástasis a distancia, estadio FIGO avanzado y mayor grado histológico. Además, niveles bajos de miR-126 se asociaron con una peor supervivencia global y constituyeron un factor pronóstico independiente. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el valor de los miRNA como biomarcadores pronósticos y potenciales moduladores terapéuticos en el CCU, aunque su aplicación clínica requiere validación multicéntrica y estandarización metodológica antes de su incorporación rutinaria⁷⁸.

La evidencia respalda a los miRNA como biomarcadores prometedores en el CCU para detección temprana y seguimiento de la progresión, con capacidad de diferenciar lesiones de bajo y alto grado, lo que les otorga valor en el cribado posterior al cribado con ADN-VPH en mujeres con ASCUS, LSIL o HSIL. Sin embargo, su aplicación clínica requiere una validación multicéntrica y cohortes más amplias. La expresión de los miRNAs varía incluso dentro del mismo tipo tumoral, lo que dificulta la identificación de marcadores universales. Aunque algunos muestran valor diagnóstico o pronóstico, su desempeño aislado es limitado, por lo que se requieren estudios genómicos integrales y su combinación con métodos convencionales, como la citología, para garantizar una detección

confiable y una implementación efectiva en programas de prevención y control del cáncer cervical.

Perspectivas y aplicaciones futuras

La integración de biomarcadores moleculares en los programas de cribado de CCU representa una oportunidad para avanzar hacia estrategias de medicina de precisión. En el corto plazo, el uso de paneles combinados de inmunohistoquímica (p16^{INK4a}, Ki-67, MCM2, TOP2A), microARN circulantes y firmas de metilación viral y del huésped podría complementar los métodos actuales, optimizando la estratificación de riesgo y reduciendo las intervenciones innecesarias. A mediano plazo, el desarrollo de plataformas de alto rendimiento, como la epigenómica completa (EWAS) y la transcriptómica, facilitará la identificación de biomarcadores robustos y reproducibles aplicables en escenarios clínicos reales. Además, la incorporación de técnicas mínimamente invasivas como el automuestreo y las biopsias líquidas de suero, plasma, orina y exosomas amplía el alcance poblacional y reduce las barreras de acceso, particularmente en regiones con recursos limitados. Estas estrategias no solo mejorarán la detección temprana y el cribado, sino que también permitirán un seguimiento dinámico de la progresión y de la respuesta terapéutica, abriendo la puerta a modelos de cribado adaptados al riesgo individual.

Conclusiones

El progreso en la comprensión de los mecanismos epigenéticos y transcriptómicos asociados al CCU ha consolidado los biomarcadores moleculares como candidatos promete-

dores para el cribado y el pronóstico. Aunque la evidencia actual demuestra su capacidad para mejorar la sensibilidad, la especificidad y la costo efectividad de los programas de detección, persisten retos relacionados con la heterogeneidad metodológica, la estandarización de ensayos y la validación en cohortes diversas.

La futura incorporación de paneles multibio-

marcadores, basados en tecnologías no invasivas y en estrategias de automuestreo, podría transformar los algoritmos diagnósticos tradicionales y contribuir a reducir la carga global del CCU. Para ello, serán esenciales estudios multicéntricos, de validación prospectiva e integración de cohortes vacunadas, que garanticen la traslación efectiva de estos avances a la práctica clínica y a las políticas de salud pública.

Financiamiento Ninguno.

Conflictos de interés La autora declara que la investigación se realizó sin relaciones comerciales ni financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de interés.

Contribución de autoría El autor declara que el manuscrito es original y que no ha sido presentado, total o parcialmente, previamente.

Referencias

1. Hull R, Mbele M, Makhafola T, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncology Letters*. [Internet] 2020;20(3):2058-2074. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11754>
2. Li Z, Liu P, Yin A, et al. Global landscape of cervical cancer incidence and mortality in 2022 and predictions to 2030: The urgent need to address inequalities in cervical cancer. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2025;157(2):288-297. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.35369>
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2017;141(4):664-670. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
4. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Medicine*. [Internet] 2023;21(1):274. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w>
5. Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis. Ekwunife OI, ed. *PLOS ONE*. [Internet] 2022;17(4):e0267571. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267571>
6. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet] 2017;2018(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008587.pub2>

7. Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer. *Radiotherapy and Oncology*. [Internet] 2013;108(3):397-402. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.004>
8. Volkova L V., Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. [Internet] 2021;22(22):12571. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222212571>
9. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. [Internet] 2010;11(11):1048-1056. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)
10. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infectious Agents and Cancer*. [Internet] 2016;11(1):59. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0107-4>
11. Chu D, Liu T, Yao Y. Implications of viral infections and oncogenesis in uterine cervical carcinoma etiology and pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*. [Internet] 2023;14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194431>
12. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. [Internet] 2002;2(5):342-350. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc798>
13. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncology Letters*. [Internet] 2015;9(3):1015-1026. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>
14. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. [Internet] 2022;174:103675. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675>
15. Parvizi M, Vaezi M, Jedd F, et al. The role and diagnostic value of deregulated miRNAs in cervical cancer. *Discover Oncology*. [Internet] 2025;16(1):922. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02744-4>
16. Molina MA, Carosi Diaticch L, Castany Quintana M, Melchers WJ, Andralojc KM. Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. [Internet] 2020;20(11):1099-1120. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1835472>
17. Lucksom PG, Sherpa ML, Pradhan A, Lal S, Gupta C. Advances in HPV Screening Tests for Cervical Cancer—A Review. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. [Internet] 2022;72(1):13-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01569-9>
18. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)* Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2003;188(6):1383-1392. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(03\)00418-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(03)00418-6)

19. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technology Assessment*. [Internet] 2019;23(28):1-44. Disponible en: <https://doi.org/10.3310/hta23280>
20. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*. [Internet] 2018;73(11):632-634. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000608>
21. Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJG, et al. Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. *Cancer Causes & Control*. [Internet] 2014;25(9):1141-1149. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0414-2>
22. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. [Internet] 2020;26(5):579-583. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006>
23. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2012;206(1):46.e1-46.e11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.024>
24. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA*. [Internet] 2007;297(8):813. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.813>
25. Kang L-N, Jeronimo J, Qiao Y-L, et al. Optimal Positive Cutoff Points for careHPV Testing of Clinician- and Self-Collected Specimens in Primary Cervical Cancer Screening: an Analysis from Rural China. Tang Y-W, ed. *Journal of Clinical Microbiology*. [Internet] 2014;52(6):1954-1961. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jcm.03432-13>
26. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. [Internet] 2012;125(2):500-507. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.015>
27. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology*. [Internet] 2016;76:S49-S55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.015>
28. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, Young LS, Woodman CBJ, Murray PG. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. [Internet] 2010;19(3):832-837. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-0838>
29. Kim J, Kim BK, Jeon D, et al. Type-Specific Viral Load and Physical State of HPV Type 16, 18, and 58 as Diagnostic Biomarkers

- for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions or Cervical Cancer. *Cancer Research and Treatment*. [Internet] 2020;52(2):396-405. Disponible en: <https://doi.org/10.4143/crt.2019.152>
30. Cao M, Wang Y, Wang D, et al. Increased High-Risk Human Papillomavirus Viral Load Is Associated With Immunosuppressed Microenvironment and Predicts a Worse Long-Term Survival in Cervical Cancer Patients. *American Journal of Clinical Pathology*. [Internet] 2020;153(4):502-512. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz186>
31. van den Heuvel CNAM, Loopik DL, Ebisch RMF, et al. RNA-based high-risk HPV genotyping and identification of high-risk HPV transcriptional activity in cervical tissues. *Modern Pathology*. [Internet] 2020;33(4):748-757. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0369-7>
32. Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, et al. Sensitivity, Specificity, and Clinical Value of Human Papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA Assay as a Triage Test for Cervical Cytology and HPV DNA Test. *Journal of Clinical Microbiology*. [Internet] 2011;49(7):2643-2650. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jcm.02570-10>
33. Cattani P, Zannoni GF, Ricci C, et al. Clinical Performance of Human Papillomavirus E6 and E7 mRNA Testing for High-Grade Lesions of the Cervix. *Journal of Clinical Microbiology*. [Internet] 2009;47(12):3895-3901. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jcm.01275-09>
34. Ge Y, Christensen P, Luna E, Armylagos D, Schwartz MR, Mody DR. Performance of *A* and *C* mRNA testing platforms in detecting high-grade cervical dysplasia and cancer. *Cancer Cytopathology*. [Internet] 2017;125(8):652-657. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncy.21875>
35. Macedo ACL, Gonçalves JCN, Bavaresco DV, Grande AJ, Chiaramonte Silva N, Rosa MI. Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology*. [Internet] 2019;2019:1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/6935030>
36. Bruno MT, Ferrara M, Fava V, Barrasso G, Panella MM. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up. *Epidemiology and Infection*. [Internet] 2018;146(5):612-618. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/s0950268818000250>
37. Duvlis S, Popovska-Jankovic K, Arsova ZS, Memeti S, Popeska Z, Plaseska-Karanfilska D. HPV E6/E7 mRNA versus HPV DNA biomarker in cervical cancer screening of a group of Macedonian women. *Journal of Medical Virology*. [Internet] 2015;87(9):1578-1586. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.24199>
38. Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O. Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventive Medicine*. [Internet] 2019;124:61-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.04.021>
39. Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study. *BMJ Open*.

- [Internet] 2016;6(8):e011981. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011981>
40. Sørbye S, Falang BM, Antonsen M, Mortensen E. Genotype-Specific HPV mRNA Triage Improves CIN2+ Detection Efficiency Compared to Cytology: A Population-Based Study of HPV DNA-Positive Women. *Pathogens*. [Internet] 2025;14(8):749. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens14080749>
41. Hsu Y-W, Huang R-L, Su P-H, et al. Genotype-specific methylation of HPV in cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*. [Internet] 2017;28(4):e56. Disponible en: <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e56>
42. Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Differential Methylation of the HPV 16 Upstream Regulatory Region during Epithelial Differentiation and Neoplastic Transformation. Ramqvist T, ed. *PLoS ONE*. [Internet] 2011;6(9):e24451. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024451>
43. Kalantari M, Osann K, Calleja-Macias IE, et al. Methylation of human papillomavirus 16, 18, 31, and 45 L2 and L1 genes and the cellular DAPK gene: Considerations for use as biomarkers of the progression of cervical neoplasia. *Virology*. [Internet] 2014;448:314-321. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.10.032>
44. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 genomes and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Journal of the National Cancer Institute*. [Internet] 2012;104(22):1738-1749. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs42>
45. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. [Internet] 2012;104(22):1738-1749. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs425>
46. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. [Internet] 2013;14(2):168-176. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70529-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70529-6)
47. Molina MA, Carosi Diaticch L, Castany Quintana M, Melchers WJG, Andralojc KM. Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. [Internet] 2020;20(11):1099-1120. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1835472>
48. Liu Y, Wen L, Jiang L, Xu J, Meng Y, Yang W. Immunocytochemical staining for p16, Ki-67, and MCM2 in the detection of cervical lesions and cancer: a prospective observational study. *Translational Cancer Research*. [Internet] 2025;14(5):3201-3211. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/tcr-2025-802>
49. Del Moral-Hernández O, Hernández-Sotelo D, Alarcón-Romero L del C, et al. TOP2A/MCM2, p16INK4a, and cyclin E1 expression in liquid-based cytology: a biomarkers panel for progression risk of cervical premalignant lesions. *BMC Cancer*. [Internet] 2021;21(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07740-1>

50. Qiu S, Wang Q, Jiang H, Feng L. Immunohistochemistry staining of Eag1 and p16/Ki-67 can help improve the management of patients with cervical intraepithelial Neoplasia after cold knife conversion. *Diagnostic Pathology*. [Internet] 2024;19(1):97. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01523-z>
51. Usta ZT, Yilmaz ZS, Ersoz S, Mungan SA, Cobanoglu U, Guven S. Comparison of ProExC and p16ink4a Biological Markers in Lesional Smears With the Immunocytochemical Method and Relationship With Human Papillomavirus in Liquid-based Cervicovaginal Specimens. *Journal of Cytology*. [Internet] 2025;42(1):20-26. Disponible en: https://doi.org/10.4103/joc.joc_57_24
52. Damgaard R, Jenkins D, Stoler MH, et al. *p16^{INK4a}* and *HPV E4* immunohistochemistry for the prediction of regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2—A historical cohort study. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2025;157(7):1294-1303. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.35469>
53. Verlaat W, Van Leeuwen RW, Novianti PW, et al. Host-cell DNA methylation patterns during high-risk HPV-induced carcinogenesis reveal a heterogeneous nature of cervical pre-cancer. *Epigenetics*. [Internet] 2018;13(7):769-778. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1507197>
54. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nature Communications*. [Internet] 2022;13(1):2563. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30190-1>
55. De Strooper LMA, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. Methylation Analysis of the FAM19A4 Gene in Cervical Scraps Is Highly Efficient in Detecting Cervical Carcinomas and Advanced CIN2/3 Lesions. *Cancer Prevention Research*. [Internet] 2014;7(12):1251-1257. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-14-0237>
56. Kocsis A, Takács T, Jeney C, et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2017;140(5):1119-1133. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.30534>
57. Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Brentnall AR, Cuzick J, Lorincz AT. Credentialing of DNA methylation assays for human genes as diagnostic biomarkers of cervical intraepithelial neoplasia in high-risk HPV positive women. *Gynecologic Oncology*. [Internet] 2014;132(3):709-714. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.001>
58. Li N, He Y, Mi P, Hu Y. ZNF582 methylation as a potential biomarker to predict cervical intraepithelial neoplasia type III/worse. *Medicine*. [Internet] 2019;98(6):e14297. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014297>
59. Kan Y-Y, Liou Y-L, Wang H-J, et al. PAX1 Methylation as a Potential Biomarker for Cervical Cancer Screening. *International Journal of Gynecological Cancer*. [Internet] 2014;24(5):928-934. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000155>
60. Lorincz AT. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytologica*. [Internet]

- 2016;60(6):501-512. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000450595>
61. Pun PB, Liao Y-P, Su P-H, et al. Triage of high-risk human papillomavirus-positive women by methylated POU4F3. *Clinical Epigenetics*. [Internet] 2015;7(1):85. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0122-0>
62. Chang C-L, Ho S-C, Su Y-F, et al. DNA methylation marker for the triage of hrHPV positive women in cervical cancer screening: Real-world evidence in Taiwan. *Gynecologic Oncology*. [Internet] 2021;161(2):429-435. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.011>
63. Overmeer RM, Louwers JA, Meijer CJLM, et al. Combined CADM1 and MAL promoter methylation analysis to detect (pre-)malignant cervical lesions in high-risk HPV-positive women. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2011;129(9):2218-2225. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.25890>
64. Bonde J, Floore A, Ejegod D, et al. Methylation markers FAM19A4 and miR124-2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2021;148(2):396-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.33320>
65. Shi L, Yang X, He L, et al. Promoter hypermethylation analysis of host genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers on histological cervical specimens. *BMC Cancer*. [Internet] 2023;23(1):168. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10628-5>
66. Zhang L, Zhao X, Hu S, et al. Triage performance and predictive value of the human gene methylation panel among women positive on self-collected <scp>HPV</scp> test: Results from a prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2022;151(6):878-887. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.34041>
67. Vink FJ, Meijer CJLM, Clifford GM, et al. FAM19A4/miR124-2 methylation in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2020;147(4):1215-1221. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32614>
68. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). *Journal of Clinical Oncology*. [Internet] 2022;40(26):3037-3046. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.21.02433>
69. Zhang L, Yu J, Huang W, Zhang H, Xu J, Cai H. A Sensitive and Simplified Classifier of Cervical Lesions Based on a Methylation-Specific PCR Assay: A Chinese Cohort Study. *Cancer Management and Research*. [Internet] 2020; 12:2567-2576. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/cmar.s246103>
70. Lai H, Ou Y, Chen T, et al. PAX 1 / SOX 1 DNA methylation and cervical neoplasia detection: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Cancer Medicine*. [Internet] 2014;3(4):1062-1074. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.253>
71. de Waard J, Bhattacharya A, de Boer MT, et al. Methylation Analysis to Detect CIN3+ in High-Risk Human Papillomavirus-Positive Self-Samples From the Population-Based Cervical Cancer Screening Program. *Modern*

- Pathology. [Internet] 2024;37(8):100528. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100528>
72. Bowden SJ, Bodinier B, Paraskevaidi M, et al. DNA methylation signatures of cervical pre-invasive and invasive disease: An epigenome-wide association study. International Journal of Cancer. [Internet] 2025;157(2):305-316. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.35406>
73. El-Zein M, Cheishvili D, Gotlieb W, et al. Genome-wide DNA methylation profiling identifies two novel genes in cervical neoplasia. International Journal of Cancer. [Internet] 2020;147(5):1264-1274. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32880>
74. Boers A, Wang R, van Leeuwen RW, et al. Discovery of new methylation markers to improve screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. Clinical Epigenetics. [Internet] 2016;8(1):29. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0196-3>
75. de Waard J, Bhattacharya A, de Boer MT, et al. Identification of a methylation panel as an alternative triage to detect CIN3+ in hrHPV-positive self-samples from the population-based cervical cancer screening programme. Clinical Epigenetics. [Internet] 2023;15(1):103. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01517-6>
76. Fackler MJ, Pleas M, Li Y, et al. Discovery and technical validation of high-performance methylated DNA markers for the detection of cervical lesions at risk of malignant progression in low- and middle-income countries. Clinical Epigenetics. [Internet] 2024;16(1):56. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01669-z>
77. Rahimi-Moghaddam A, Ghorbanmehr N, Gharbi S, Nili F, Korschning E. Interplay of miR-542, miR-126, miR-143 and miR-26b with PI3K-Akt is a Diagnostic Signal and Putative Regulatory Target in HPV-Positive Cervical Cancer. Biochemical Genetics. [Internet] 2025;63(3):2760-2780. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10528-024-10837-y>
78. Yang Y, Song K, Chang H, Chen L. Decreased expression of microRNA-126 is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. Diagnostic Pathology. [Internet] 2014;9(1):220. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0220-x>
79. Shakeri A, Ghanbari M, Tasbandi A, Sahebkar A. Regulation of <scp>microRNA</scp>-21 expression by natural products in cancer. Phytotherapy Research. [Internet] 2021;35(7):3732-3746. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.7069>
80. Knerr S, Guo B, Mittendorf KF, et al. Risk-reducing surgery in unaffected individuals receiving cancer genetic testing in an integrated health care system. Cancer. [Internet] 2022;128(16):3090-3098. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.34349>
81. Gao D, Zhang Y, Zhu M, Liu S, Wang X. miRNA Expression Profiles of HPV-Infected Patients with Cervical Cancer in the Uyghur Population in China. Tornesello ML, ed. PLOS ONE. [Internet] 2016;11(10):e0164701. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164701>
82. Du S, Zhao Y, Lv C, Wei M, Gao Z, Meng X. Applying Serum Proteins and MicroRNA as Novel Biomarkers for Early-Stage Cervical Cancer Detection. Scientific Reports. [Internet] 2020;10(1):9033. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65850-z>

83. Kotani K, Iwata A, Kukimoto I, et al. Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age. *Scientific Reports.* [Internet] 2022;12(1):16231. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19722-3>
84. Okoye JO, Ngokere AA, Onyenekwe CC, Erinle CA. Comparable expression of miR-let-7b, miR-21, miR-182, miR-145, and p53 in serum and cervical cells: Diagnostic implications for early detection of cervical lesions. *International journal of health sciences.* [Internet] 2019;13(4):29-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341453>.
85. Ning R, Meng S, Wang L, et al. 6 Circulating miRNAs can be used as Non-invasive Biomarkers for the Detection of Cervical Lesions. *Journal of Cancer.* [Internet] 2021;12(17):5106-5113. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.51141>
86. Qi Y, Lai Y-L, Shen P-C, et al. Identification and validation of a miRNA-based prognostic signature for cervical cancer through an integrated bioinformatics approach. *Scientific Reports.* [Internet] 2020;10(1):22270. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79337-4>
87. Zhang J, Li Y, Ren Y, Li J, Han H, Yan P. miR-214-5p increases the radiosensitivity of cervical cancer by targeting ROCK1 expression. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* [Internet] 2023;33(3):247-259. Disponible en: <https://doi.org/10.17219/acem/166673>