

## Avances en biomarcadores moleculares para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino

### *Advances in molecular biomarkers for the early diagnosis of cervical cancer*

**Mariana Elizabeth Cadena Pozo\***  
Universidad Nacional de Chimborazo  
Riobamba - Ecuador  
mariana.cadena@unach.edu.ec  
<https://orcid.org/0009-0003-9427-3690>

**Yisela Carolina Ramos Campi**  
Universidad Nacional de Chimborazo  
Riobamba - Ecuador  
yramos@unach.edu.ec  
<https://orcid.org/0000-0002-2403-4139>

\*Correspondencia:  
mariana.cadena@unach.edu.ec

**Cómo citar este artículo:**  
Cadena, M., & Ramos, Y. (2025). Avances en biomarcadores moleculares para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. *Esprint Investigación*, 4(3), 157-169. <https://doi.org/10.61347/ei.v4i3.205>

**Recibido:** 22 de octubre de 2025  
**Aceptado:** 27 de noviembre de 2025  
**Publicado:** 1 de diciembre de 2025

**Copyright:** Derechos de autor 2025 Mariana Elizabeth Cadena Pozo, Yisela Carolina Ramos Campi.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0.

**Resumen:** El cáncer de cuello uterino representa un problema significativo de salud pública, especialmente en regiones con recursos limitados donde los métodos tradicionales de detección presentan barreras de acceso y una variabilidad en su rendimiento. Ante este contexto, los biomarcadores moleculares han emergido como herramientas prometedoras para mejorar la precisión diagnóstica y facilitar la detección temprana de lesiones precursoras. El objetivo de este estudio fue analizar críticamente la evidencia reciente sobre biomarcadores moleculares aplicados al diagnóstico precoz del cáncer cervical mediante una revisión sistemática de la literatura. La metodología siguió las directrices PRISMA y el marco PICOS para definir los criterios de búsqueda, seleccionándose 14 estudios publicados entre 2020 y 2025 a partir de búsquedas en Scopus y PubMed. Los resultados muestran que los biomarcadores basados en microRNAs y metilación del ADN reportan sensibilidades y especificidades elevadas, en algunos casos superiores al 90%, superando el rendimiento de técnicas convencionales como la citología o la genotipificación del VPH. Además, varios estudios destacaron la utilidad de muestras no invasivas, como la orina o autocolecta cervical, lo que amplía la aplicabilidad clínica y podría incrementar la cobertura de los programas de cribado. La evidencia sugiere que estos biomarcadores representan una alternativa sólida para fortalecer la detección temprana, optimizar los recursos diagnósticos y reducir la carga del cáncer cervical; sin embargo, se requieren validaciones multicéntricas y estudios prospectivos que confirmen su efectividad y viabilidad en múltiples contextos de atención médica.

**Palabras clave:** Biomarcadores moleculares, cáncer cervical, detección temprana, metilación del ADN, microARN.

**Abstract:** Cervical cancer represents a significant public health problem, particularly in regions with limited resources where traditional screening methods pose barriers to access and show variability in performance. In this context, molecular biomarkers have emerged as promising tools to improve diagnostic accuracy and facilitate the early detection of precursor lesions. The aim of this study was to critically analyze recent evidence on molecular biomarkers applied to the early diagnosis of cervical cancer through a systematic review of the literature. The methodology followed PRISMA guidelines and the PICOS framework to define the search criteria, selecting 14 studies published between 2020 and 2025 from searches conducted in Scopus and PubMed. The results show that biomarkers based on microRNAs and DNA methylation report high sensitivity and specificity, in some cases exceeding 90%, outperforming conventional techniques such as cytology or HPV genotyping. Additionally, several studies highlighted the usefulness of non-invasive samples, such as urine or self-collected cervical specimens, which broadens clinical applicability and may increase the coverage of screening programs. The evidence suggests that these biomarkers represent a robust alternative to strengthen early detection, optimize diagnostic resources, and reduce the burden of cervical cancer; however, multicenter validations and prospective studies are needed to confirm their effectiveness and feasibility across diverse healthcare settings.

**Keywords:** Cervical cancer, DNA methylation, early detection, microRNA, molecular biomarkers.

## 1. Introducción

El cáncer de cuello uterino representa una de las principales causas de morbilidad por cáncer en mujeres a nivel mundial, con una carga particularmente significativa para los sistemas de salud pública en países de ingresos bajos y medianos. La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de esta enfermedad. A pesar de los avances en los programas de prevención, cribado y vacunación contra el VPH, la enfermedad persiste, pues muchas mujeres aún desarrollan lesiones precancerosas y cáncer invasivo.

El cáncer cervical (o cáncer de cuello uterino) es una neoplasia maligna devastadora del cuello uterino (Choi et al., 2023) que se origina en el epitelio del cérvix uterino, típicamente como consecuencia de una infección persistente por tipos de VPH de alto riesgo como el VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59 (Viveros-Carreño et al., 2023). Por ello, los biomarcadores moleculares son herramientas prometedoras para el diagnóstico precoz del cáncer (Lizano et al., 2024). Estos biomarcadores tienen el potencial de mejorar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los métodos de cribado actuales (Sarhadi & Armengol, 2022).

Los biomarcadores del cáncer son indicadores moleculares que permiten evaluar el riesgo, la aparición o el pronóstico de la enfermedad (Sarhadi & Armengol, 2022). Clínicamente, los biomarcadores son moléculas cuya presencia, nivel, localización o modificación resulta útil para diferenciar entre procesos fisiológicos y patológicos, determinar la respuesta al tratamiento farmacológico o seleccionar enfoques terapéuticos según la enfermedad subyacente. Por ello, un biomarcador ideal debe ser específico, no invasivo y coherente con las diferencias entre sexos y grupos étnicos (Lizano et al., 2024).

En los últimos años, diversos estudios han evaluado la utilidad diagnóstica de biomarcadores para el cáncer cervical. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, Njangiru et al. (2025) analizaron 11 estudios con el propósito de evaluar la precisión diagnóstica de los biomarcadores detectados mediante biopsia líquida en el cáncer de cuello uterino, encontrando una sensibilidad agrupada de aproximadamente 0.68 y una especificidad de alrededor de 0.84, con un área bajo la curva (AUC) de 0.95, lo que indica una alta efectividad diagnóstica de estas pruebas, especialmente las basadas en plasma y en microRNA.

De igual manera, Fackler et al. (2024) identificaron y validaron un panel de cinco marcadores de ADN metilado que pueden detectar con alta sensibilidad y especificidad las lesiones cervicales de alto riesgo y el cáncer cervical. Los principales resultados mostraron que este panel de marcadores funciona de manera efectiva en muestras de diferentes países (EE. UU., Sudáfrica y Vietnam), detectando tanto lesiones precancerosas como cáncer con alta precisión, siendo una herramienta útil para mejorar la detección temprana en diversos entornos, incluyendo los de bajos recursos.

Además, en la revisión de Ladoukakis et al. (2025) se analizaron biomarcadores epigenéticos, además de la metilación del ADN nuclear, relacionados con el cáncer de cuello uterino, incluyendo mecanismos menos explorados como la metilación de ADN mitocondrial, modificaciones en histonas y la expresión de ARN no codificante. Los principales resultados indican que las modificaciones en histonas y la expresión aberrante de ARN no codificante están más consistentemente asociadas con la aparición y agresividad del cáncer cervical, mientras que los cambios en la metilación del ADN mitocondrial y en elementos repetitivos contribuyen a la inestabilidad genómica y tumorigénesis.

Pese a estos avances, persisten barreras importantes para la implementación clínica de biomarcadores

moleculares, especialmente en países de ingresos bajos y medios, donde la carga del cáncer cervical es más alta (Sarhadi & Armengol, 2022). Estudios recientes señalan que, aunque existen ensayos clínicos prometedores, se necesita una estandarización de las técnicas y un mayor rigor en la validación para asegurar su eficacia, reproducibilidad y costoefectividad (Baba et al., 2025; Xu et al., 2025).

En este contexto, la presente revisión sistemática tiene como objetivo analizar críticamente la literatura científica reciente para evaluar el potencial clínico y la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares aplicados al diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, este estudio busca responder dos preguntas fundamentales:

- (1) ¿Qué biomarcadores moleculares destacan por su aplicación clínica en la detección temprana del cáncer cervical?;
- (2) ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares identificados en la literatura reciente?

Al abordar estas preguntas, esta revisión sistemática contribuirá al conocimiento actual al sintetizar evidencia reciente, identificar brechas de conocimiento y proporcionar información clave para orientar futuras investigaciones que mejoren las estrategias de detección temprana basadas en biomarcadores moleculares.

## 2. Metodología

La presente revisión sistemática de la literatura se desarrolló siguiendo las directrices establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual garantizó la transparencia, exhaustividad y reproducibilidad en todas las fases del proceso (Page et al., 2021). Para delimitar los criterios de búsqueda y selección, se aplicó el marco PICOS, considerando:

- P (Población): Mujeres con riesgo o diagnóstico temprano de cáncer de cuello uterino.
- I (Intervención): Biomarcadores moleculares aplicados para el diagnóstico precoz del cáncer cervical.
- C (Comparación): Se consideró indirectamente si los estudios comparan el uso de biomarcadores con métodos diagnósticos tradicionales.
- O (Resultado): Precisión diagnóstica y relevancia clínica.
- S (Diseño del estudio): Artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis de los últimos 5 años.

### Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión contemplaron estudios publicados entre 2020 y 2025 hasta la fecha de consulta 21/11/2025, centrados en la identificación, validación o evaluación clínica de biomarcadores moleculares aplicados al diagnóstico temprano del cáncer cervical, sin restricción de idioma y disponibles en acceso completo. Se consideraron elegibles artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que aportaran información cuantitativa o cualitativa sobre la precisión diagnóstica, desempeño clínico o avances emergentes en biomarcadores.

Los criterios de exclusión incluyeron artículos duplicados, resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor, opiniones de expertos, estudios no enfocados en cáncer cervical o en diagnóstico

precoz, trabajos sin datos verificables o que no abordaran biomarcadores moleculares, así como literatura sin acceso al texto completo.

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Scopus y PubMed, seleccionadas por su amplia cobertura y relevancia para las ciencias biomédicas. La estrategia de búsqueda consideró cuatro categorías conceptuales: biomarcadores moleculares, diagnóstico temprano, cáncer cervical, avances. La búsqueda se centró en los títulos, resúmenes y palabras clave, adaptándose la sintaxis a las características de cada base de datos. La tabla 1 muestra la estrategia de búsqueda empleada en cada base de datos, así como el número de estudios recuperados.

**Tabla 1**

*Criterios de búsqueda*

Base de datos	Cadena de búsqueda	Número de estudios
Scopus	( TITLE ( "molecular biomarker*" OR "genetic biomarker*" OR "epigenetic biomarker*" OR "DNA methylation" OR miRNA OR microRNA ) AND TITLE ( "cervical cancer" OR "cervical carcinoma" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "early diagnosis" OR "early detection" ) ) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2026	42
PubMed	("molecular biomarker"[Title] OR "genetic biomarker"[Title] OR "epigenetic biomarker"[Title] OR "DNA methylation"[Title] OR miRNA[Title] OR microRNA[Title]) AND ("cervical cancer"[Title] OR "cervical carcinoma"[Title]) AND ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR "early detection"[Title/Abstract]) AND (y_5[Filter])	18

### Proceso de selección de estudios

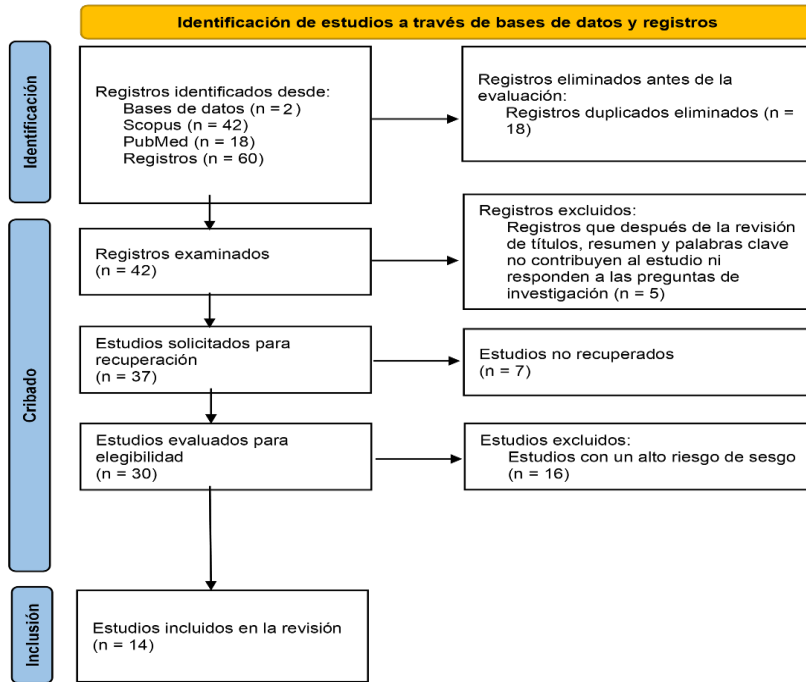
El proceso de selección de estudios siguió las directrices recomendadas por el protocolo PRISMA. En la primera etapa, se identificaron 60 registros provenientes de las bases de datos Scopus y PubMed, de los cuales se eliminaron 18 duplicados antes del cribado. En el cribado, los 42 registros únicos fueron examinados mediante la revisión de títulos, resúmenes y palabras clave, excluyéndose cinco por no contribuir al propósito del estudio ni responder a las preguntas de investigación. Se solicitaron 37 artículos para recuperación a texto completo, pero siete no pudieron ser obtenidos, por lo que 30 estudios avanzaron a la evaluación de elegibilidad. Durante esta fase, 16 estudios fueron excluidos tras determinar que presentaban riesgo de sesgo significativo.

Finalmente, un total de 14 estudios cumplió con los criterios establecidos y fue incluido en la síntesis cualitativa. Estos trabajos representaron la evidencia más pertinente y actualizada en relación con la temática investigada. La figura 1 muestra el diagrama de flujo del procedimiento aplicado, en el cual se detallaron las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión, así como el número de registros depurados en cada fase. Este diagrama permitió visualizar de manera transparente y sistemática el proceso de selección, evidenciando tanto la rigurosidad metodológica empleada como las razones de exclusión aplicadas durante la revisión. Además, permitió comprender con claridad el

camino seguido desde la búsqueda inicial en las bases de datos hasta la conformación final del conjunto de estudios analizados.

**Figura 1**

Diagrama de flujo PRISMA 2020

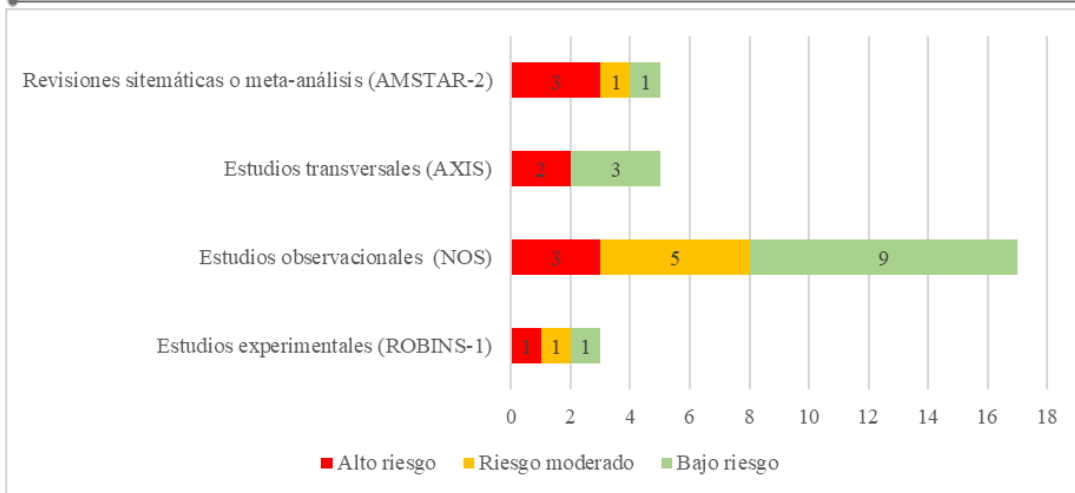


### Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo (ver figura 2) se efectuó utilizando herramientas validadas según el tipo de estudio, asegurando un análisis metodológico integral de la evidencia incluida. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron evaluadas con AMSTAR-2, obteniéndose un estudio con bajo riesgo de sesgo; los estudios experimentales se valoraron mediante ROBINS-1, identificándose uno con riesgo bajo; los estudios observacionales fueron analizados con la escala NOS, resultando nueve con riesgo bajo; y los estudios transversales fueron evaluados mediante la herramienta AXIS, de los cuales tres presentaron bajo riesgo de sesgo. Cada evaluación consideró los dominios y criterios específicos de la herramienta aplicada.

**Figura 2**

Evaluación de riesgo de sesgo



### Métodos de síntesis

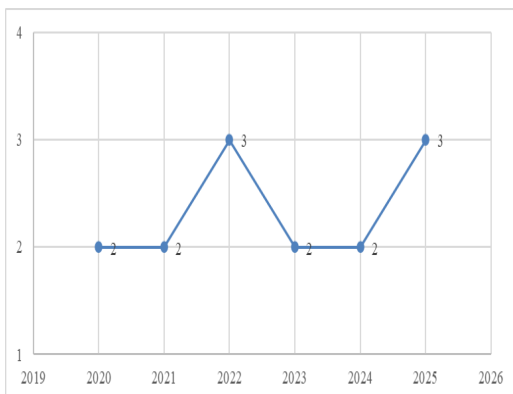
Para la síntesis de la información se construyó una matriz de resultados que permitió organizar de manera comparativa las características metodológicas, tipo de biomarcadores estudiados, métodos de detección, parámetros diagnósticos reportados y principales resultados de cada artículo. Este procedimiento facilitó la integración crítica de los hallazgos y el análisis descriptivo de los resultados, favoreciendo la comparación y la síntesis de la evidencia disponible

### 3. Resultados

Los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron publicados entre 2020 y 2025, observándose una distribución equilibrada a lo largo del periodo analizado. La figura 3 muestra un interés creciente y sostenido en la investigación sobre biomarcadores moleculares aplicados al diagnóstico precoz del cáncer cervical durante los años analizados.

**Figura 3**

*Producción científica anual*

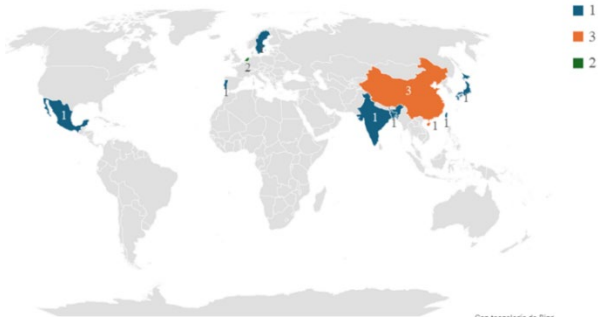


En cuanto a los países de procedencia (ver figura 4), los estudios mostraron una notable diversidad geográfica, abarcando regiones de Asia, Europa y América Latina. Se identificaron investigaciones provenientes de India, Bangladesh, México, Hong Kong, Taiwán y Japón, además de un número significativo de estudios desarrollados en China (3 publicaciones). En el contexto europeo, se destacan

Países Bajos, Portugal y Suecia. Esta distribución geográfica evidencia un interés global en el desarrollo y validación de biomarcadores moleculares para la detección temprana del cáncer de cuello uterino.

**Figura 4**

*Distribución geográfica de los estudios*



La tabla 2 sintetiza la información clave extraída de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, destacando los autores, la población estudiada, el tipo de biomarcador y de muestra utilizada, junto con los principales indicadores de sensibilidad y especificidad reportados, así como los métodos diagnósticos empleados como comparadores. Esta síntesis permite visualizar de forma clara y estructurada las contribuciones de cada estudio.

**Tabla 2**

Matriz de resultados

Autor	Población	Biomarcador molecular	Tipo	Muestra	Sensibilidad	Especificidad	Comparador	Resultados
Aftab et al. (2021)	150 participantes (50 precáncer, 50 cáncer, 50 controles)	miR-21-5p, miR-155-5p, miR-199a-5p, miR-145-5p, miR-218-5p, miR-34a-5p	microRNA (epigenético)	Orina	88% (miR-21-5p); 100% (panel de tres o seis miRNAs)	98% (miR-21-5p); 92.8% (panel de tres); 100% (panel completo)	Citología y detección de VPH	El panel de seis miRNAs alcanzó sensibilidad y especificidad del 100% para diferenciar pacientes con lesiones precancerosas o cáncer.
Ara et al. (2020)	235 pacientes	Oncoproteína E6	Proteico - inmunoquímico	Frotis cervical	52%	97%	VIA, citología y colposcopia	La E6 mostró alto rendimiento para detección de lesiones CIN2+ y cáncer invasor.
Barquet-Muñoz et al. (2022)	25 muestras de tejido (12 LNM+, 13 LNM-)	miR-487b, miR-29b-2-5p, miR-195, miR-92b-5p, miR-483-5p, miR-4534, miR-548ac	microRNA (epigenético)	Tejido FFPE	No reportadas en formato clásico; precisión del 91.6% en clasificación LNM+		Estudios de imagen	La firma de siete miRNAs identificó micrometástasis no visibles por imagen en etapas tempranas.
Chan et al. (2025)	403 mujeres HPV+	Metilación PAX1, SOX1	Epigenético.	Muestras cervicales	73.5% (PAX1); 41.9% (SOX1)	70.3% (PAX1); 83.6% (SOX1)	Citología y genotipificación HPV16/18	PAX1 mostró mejor rendimiento general para CIN2+ frente a métodos tradicionales.
Chang et al. (2021)	4,762 mujeres (502 hrHPV+)	Metilación PAX1 (PAX1_m)	Epigenético	ADN de células cervicales	>78%	>92%	Citología y genotipificación HPV16/18	PAX1_m superó en precisión a métodos tradicionales, con exactitud >90%.
Dong et al. (2020)	77 mujeres HPV16+	Metilación HPV16;	Epigenético + proteico	Lavado cervical / LBC	85.7% (metilación); 57.1% (E6)	78.4% (metilación); 86.5% (E6)	Citología y VIA	La combinación metilación + E6 mejora detección de

Autor	Población	Biomarcador molecular	Tipo	Muestra	Sensibilidad	Especificidad	Comparador	Resultados
Kotani et al. (2022)	583 participantes	miR-126-3p, miR-451a, miR-144-3p, miR-20b-5p, miR-155-5p	microRNA (epigenético)	Moco cervical	72% para CIN3+; hasta 89% en controles para identificación	82-94%	Prueba de HPV por PCR	CIN3+. Nomogramas integrando miRNA + HPV + edad lograron AUC 0.966-0.983.
Sudhir et al. (2023)	807,629 individuos	Metilación FAM19A4, miR124-2	Epigenético	Epitelio cervical	83-86%	50-52%	Citología líquida	Alta sensibilidad para CIN3+, útil como triage automatizado.
Salta et al. (2023)	23 estudios incluidos (metaanálisis)	ASCL1, PAX1, ZNF582, otros	Epigenético	Cérvix (raspado cervical)	Aprox. 68% (CIN2+); aprox. 78% (CIN3+)	Aprox. 75% (CIN2+); aprox. 74% (CIN3+)	Citología y VIA	Presentaron buen desempeño para detección temprana.
Schaafsma et al. (2025)	402 muestras FFPE + 125 raspados cervicales	CADM1, MAL, FAM19A4, miR124-2	Epigenético	FFPE y raspados	38.9-61.1% en raspados; hasta 88.31% en FFPE	74.1-89.8% en raspados; hasta 96.46% en FFPE	Citología	Paneles combinados aumentan sensibilidad y especificidad para HSIL.
Schreiberhuber et al. (2024)	2,377 muestras HPV+	Metilación DPP6, RALYL, GSX1 (WID-qCIN)	Epigenético	Líquido cervical	77% (solo); 85.9% (combinado con HPV16/18)	76.9% (solo)	Citología y genotipado HPV16/18	Alta capacidad para CIN2+; mejora notable al combinar con HPV16/18.
Shang et al. (2025)	1,857 mujeres con resultados anormales	PAX1, ZNF582, PCDH10, WT1, SEPT9	Epigenético	Citología en medio líquido (LBC)	89.1% (PAX1)	89.1% (PAX1)	Citología Bethesda, HPV	El test CISCER (PAX1+JAM3) mostró sensibilidad 79.5% y especificidad 89.3% para CIN3+.
van den Helder et al. (2022)	113 cáncer; 92 CIN2/3; 64 controles	ASCL1, GHSR, LHX8, SST, ZIC1 (metilación hrHPV)	Epigenético	Orina, autocolecta cervical	86% en orina (para CIN3+)	70-80% según marcador	HPV clínico y autocolectado	Detección del 96% de los cánceres y 68% de CIN3 en orina.
Zhang et al. (2024)	Líneas celulares (estudio experimental)	lncRNA MAGI2-AS3	Epigenético	Líneas celulares de carcinoma cervical	No aplica en población clínica		Expresión E6 y metilación promotora	Alta metilación del promotor asociada a disminución de MAGI2-AS3 y transformación maligna.

#### 4. Discusión

Esta revisión sistemática integró 14 estudios que abarcan distintos tipos de biomarcadores y métodos de detección, proporcionando un panorama actualizado sobre los avances más relevantes en el uso de herramientas moleculares para identificar lesiones precancerosas y cáncer cervical en etapas tempranas.

Los resultados evidencian una tendencia homogénea en la literatura a favor de los biomarcadores moleculares como complemento o alternativa a las técnicas tradicionales de tamizaje. La mayoría de los estudios coinciden en que tanto los biomarcadores epigenéticos como los perfiles de microRNA exhiben un rendimiento diagnóstico superior o comparable al de métodos como la citología o la simple detección del virus del papiloma humano. Asimismo, se evidencia un crecimiento notable de investigaciones basadas en muestras no invasivas, como la orina o la autocolecta cervical, que promueven estrategias más accesibles y con el potencial para transformar los programas actuales de cribado.

Se identificaron biomarcadores con desempeño sobresaliente y potencial clínico consolidado. Los microRNAs destacaron por su consistencia diagnóstica, demostrando capacidad para diferenciar lesiones precancerosas y cáncer con sensibilidades y especificidades cercanas al 100% (Aftab et al., 2021; Kotani et al., 2022). Por otro lado, los biomarcadores basados en metilación del ADN, como PAX1, FAM19A4, miR124-2 y ZNF582, se consolidaron también como herramientas robustas, estandarizables y aptas para automatización (Chan et al., 2025; Chang et al., 2021; Salta et al., 2023; Schaafsma et al., 2025).

La precisión diagnóstica presentó variabilidad atribuible al tipo de biomarcador, diseño metodológico y muestra utilizada. En microRNAs, las sensibilidades oscilaron entre 72% y 100%, y las especificidades superaron en varios casos el 90% cuando se emplearon paneles combinados (Aftab et al., 2021; Kotani et al., 2022). En el caso de los biomarcadores de metilación, PAX1 alcanzó sensibilidades y especificidades superiores al 70% (Chan et al., 2025; Chang et al., 2021), mientras que combinaciones más amplias, como WID-qCIN/HPV16/18, lograron sensibilidades del 85.9% (Schreiberhuber et al., 2024). En muestras FFPE, se documentaron sensibilidades de hasta 88.3% y especificidades de 96.4%, lo que confirma la capacidad de los biomarcadores epigenéticos para identificar lesiones de alto grado con elevada fiabilidad (Schaafsma et al., 2025). En contraste, los marcadores proteicos como la oncoproteína E6 presentaron desempeños más modestos, pero clínicamente relevantes, con especificidades cercanas al 97% (Ara et al., 2020).

La aplicabilidad clínica de los biomarcadores moleculares muestra un avance evidente en términos de su integración potencial en los programas de detección temprana. Los estudios analizados señalan que estos marcadores pueden mejorar significativamente la capacidad diagnóstica en comparación con los métodos tradicionales. Aftab et al. (2021) y Kotani et al. (2022) evidenciaron que los microRNAs son detectables en orina o moco cervical, facilitando el acceso para mujeres con baja frecuencia en exámenes ginecológicos. Además, los biomarcadores epigenéticos, descritos por Chan et al. (2025), Chang et al. (2021) y Salta et al. (2023), ofrecen la ventaja de ser reproducibles, automatizables y fáciles de estandarizar, lo que los hace aptos para entornos con recursos limitados.

Estudios como el de van den Helder et al. (2022) demostraron que la detección en orina puede identificar hasta el 96% de los casos de cáncer, posicionando estas pruebas como una alternativa sólida para la autocolecta y la ampliación de la cobertura en programas de cribado. Asimismo, Schreiberhuber et al. (2024) evidenciaron que herramientas como WID-qCIN pueden implementarse

en contextos de auto-muestreo, maximizando el acceso a poblaciones tradicionalmente desatendidas.

Los biomarcadores moleculares constituyen una innovación prometedora con potencial para transformar los programas de detección precoz del cáncer cervical. Tanto los microRNAs como los marcadores de metilación ofrecen un rendimiento consistente y reproducible, además de la posibilidad de aplicarse en muestras no invasivas. Estos avances pueden reducir la dependencia de la citología convencional, superar sus limitaciones y aumentar la capacidad diagnóstica de los sistemas de salud para identificar lesiones de alto grado en etapas tempranas. De manera transversal, la evidencia sugiere que su integración podría ampliar la cobertura poblacional, optimizar recursos y disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con esta enfermedad.

No obstante, esta revisión presenta limitaciones. La heterogeneidad en diseños metodológicos y tamaños muestrales dificultó comparaciones directas entre estudios y biomarcadores variados. Además, aunque muchos reportaron valores elevados de sensibilidades y especificidades, la falta de validaciones multicéntricas y ensayos clínicos prospectivos restringe la generalización de los hallazgos. Es indispensable la realización de estudios que comparen directamente diferentes biomarcadores en un mismo diseño clínico y que evalúen su combinación con tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial, para potenciar aún más la capacidad diagnóstica.

## 5. Conclusiones

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran que los biomarcadores moleculares, particularmente los basados en perfiles de microRNA y en metilación del ADN, representan herramientas prometedoras para la detección temprana del cáncer de cuello uterino. La evidencia analizada muestra que varios de estos marcadores alcanzan sensibilidades y especificidades comparables o superiores a las técnicas convencionales de tamizaje, lo que respalda su potencial incorporación como pruebas complementarias o alternativas en entornos clínicos.

Además, la posibilidad de utilizar muestras no invasivas amplía las oportunidades de acceso al diagnóstico y mejora la cobertura de los programas de cribado, especialmente en poblaciones vulnerables. La reproducibilidad y estandarización de los biomarcadores epigenéticos facilitan su integración en sistemas automatizados de diagnóstico, fortaleciendo la eficiencia y consistencia del proceso de detección.

Si bien los hallazgos son alentadores, la variabilidad metodológica entre estudios y la falta de validaciones multicéntricas limitan la generalización de los resultados. Se requieren investigaciones prospectivas, con tamaños muestrales amplios y comparaciones directas entre diferentes biomarcadores, que permitan validar su desempeño y determinar su costoefectividad en la práctica clínica.

## Referencias

- Aftab, M., Poojary, S., Seshan, V., Kumar, S., Agarwal, P., Tandon, S., Zutshi, V., & Das, B. (2021). Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer. *Scientific Reports*, *11*, 10323. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89388-w>
- Ara, R., Khatun, S., Pervin, S., Jahan, M., Shahera, U., Ferdous, J., Begum, S. A., Fatema, S., Begum, M., Nazneen, S., & Goodman, A. (2020). Role of molecular biomarker human papilloma virus (HPV) E6 oncoprotein in cervical cancer screening. *Gynecologic Oncology*, *158*(3), 590–596. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.496>
- Baba, S., Alblooshi, S., Yaqoob, R., Behl, S., Al Saleem, M., Rakha, E., Malik, F., Singh, M., Macha, M., Akhtar, M., Houry, W., Bhat, A., Al Menhali, A., Zheng, Z-M., & Mirza, S. (2025). Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: An insightful update. *Journal of Translational Medicine*, *23*(1), 483. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06470-x>
- Barquet-Muñoz, S., Pedroza-Torres, A., Perez-Plasencia, C., Montañó, S., Gallardo-Alvarado, L., Pérez-Montiel, D., Herrera-Montalvo, L., & Cantú-de León, D. (2022). microRNA Profile Associated with Positive Lymph Node Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer. *Current Oncology*, *29*(1), 243–254. <https://doi.org/10.3390/curroncol29010023>
- Chan, K., Liu, S., Lau, L., Ngu, S., Chu, M., Tse, K., Cheung, A., & Ngan, H (2025). PAX1/SOX1 DNA Methylation Versus Cytology and HPV16/18 Genotyping for the Triage of High-Risk HPV-Positive Women in Cervical Cancer Screening: Retrospective Analysis of Archival Samples. *Bjog*, *132*(2), 197–204. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17965>
- Chang, C-L., Ho, S-C., Su, Y-F., Juan, Y-C., Huang, C-Y., Chao, A-S., Hsu, Z-S., Chang, C-F., Fwu, C-W., & Chang, T-C. (2021). DNA methylation marker for the triage of hrHPV positive women in cervical cancer screening: Real-world evidence in Taiwan. *Gynecologic Oncology*, *161*(2), 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.011>
- Choi, S., Ismail, A., Pappas-Gogos, G., & Boussios, S. (2023). HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens*, *12*(2), 298. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020298>
- Dong, L., Zhang, L., Hu, S-Y., Feng, R-M., Zhao, X-L., Zhang, Q., Pan, Q-J., Zhang, X., Qiao, Y-L., & Zhao, F-H. (2020). Risk stratification of HPV 16 DNA methylation combined with E6 oncoprotein in cervical cancer screening: A 10-year prospective cohort study. *Clinical Epigenetics*, *12*(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00853-1>
- Fackler, M., Pleas, M., Li, Y., Soni, A., Xing, D., Cope, L., Ali, S., Van Le, Q., Van Nguyen, C., Pham, H., Duong, L., Vanden Berg, E., Wadee, R., Michelow, P., Chen, W., Joffe, M., Fjeldbo, C., Lyng, H., & Sukumar, S. (2024). 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*, *16*(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01669-z>
- Kotani, K., Iwata, A., Kukimoto, I., Nishio, E., Mitani, T., Tsukamoto, T., Ichikawa, R., Nomura, H., & Fujii, T. (2022). Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age. *Scientific Reports*, *12*(1), 16231. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19722-3>
- Ladoukakis, E., Andriamiadana, G., Hajizadah, F., James, L., & Nedjai, B. (2025). Epigenetic Biomarkers for Cervical Cancer Progression: A Scoping Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(19), 9423. <https://doi.org/10.3390/ijms26199423>

- Lizano, M., Carrillo-García, A., de la Cruz-Hernández, E., Castro-Muñoz, L., & Contreras-Paredes, A. (2024). Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 53(6), 1–18. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5374>
- Njangiru, I., Tayeb, B., Ali, H., & Kamil, R. (2025). Liquid biopsy biomarkers in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Liquid Biopsy*, 10, 100328. <https://doi.org/10.1016/j.jlb.2025.100328>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sudhir, K., Kagenaar, E., Meijer, M., Hesselink, A., Adams, E., Turner, K., & Huntington, S. (2023). Comparing the Costs and Diagnostic Outcomes of Replacing Cytology with the QIASure DNA Methylation Test as a Triage within HPV Primary Cervical Cancer Screening in The Netherlands. *Diagnostics*, 13(24), 3612. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13243612>
- Salta, S., Lobo, J., Magalhães, B., Henrique, R., & Jerónimo, C. (2023). DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epigenetics*, 15, 125. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01537-2>
- Sarhadi, V., & Armengol, G. (2022). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
- Schaafsma, M., van den Helder, R., Mom, C., Steenbergen, R., Bleeker, M., & van Trommel, N. (2025). Recurrent cervical cancer detection using DNA methylation markers in self-collected samples from home. *International Journal of Cancer*, 156(3), 659–667. <https://doi.org/10.1002/ijc.35143>
- Schreiberhuber, L., Barrett, J., Wang, J., Redl, E., Herzog, C., Vavourakis, C., Sundström, K., Dillner, J., & Widschwendter, M. (2024). Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nature Medicine*, 30(8), 2251–2257. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03014-6>
- Shang, X., Kong, L., You, Y., Wu, H., Liou, Y., Jin, X., Liu, P., Lang, J., & Li, L. (2025). Cytologic DNA methylation for managing minimally abnormal cervical cancer screening results. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 171(1), 405–414. <https://doi.org/10.1002/ijgo.70167>
- van den Helder, R., Steenbergen, R., van Splunter, A., Mom, C., Tjong, M., Martin, I., Rosier-van Dunné, F., van der Avoort, I., Bleeker, M., & van Trommel, N. (2022). HPV and DNA Methylation Testing in Urine for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer Detection. *Clinical Cancer Research*, 28(10), 2061–2068. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3710>
- Viveros-Carreño, D., Fernandes, A., & Pareja, R. (2023). Updates on cervical cancer prevention. *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(3), 394–402. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003703>
- Xu, M., Cao, C., Wu, P., Huang, X., & Ma, D. (2025). Advances in cervical cancer: Current insights and future directions. *Cancer Communications*, 45(2), 77–109. <https://doi.org/10.1002/cac2.12629>
- Zhang, J., Xia, Q., & Zhang, Q. (2024). The Mechanism of HPV-mediated DNA Methylation in the Promoter Region of Long-chain Non-coding RNA MAGI2-AS3 in the Occurrence and Development of Cervical Cancer. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 51(6), 140. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5106140>

## **Transparencia**

### **Conflicto de interés**

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

### **Fuente de financiamiento**

Las autoras financiaron completamente la investigación.

### **Contribución de autoría**

Mariana Elizabeth Cadena Pozo: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Yisela Carolina Ramos Campi: Conceptualización, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, recursos.

Las autoras contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.