



1859



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**

**Facultad de la Salud Humana**

**Carrera de Laboratorio Clínico**

**Identificación de microARNs como biomarcadores de progresión, diagnóstico  
y pronóstico del cáncer de cuello uterino. Una revisión sistemática**

**Trabajo de Integración Curricular,  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico.**

**AUTORA:**

Dolores Asunciona Tamay Vega

**DIRECTORA:**

Lcda. María del Cisne Loján González., Mg. Sc.

Loja- Ecuador

2023

# Certificación



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

## CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Lojan Gonzalez Maria del Cisne**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Identificación de microARNs como biomarcadores de progresión, diagnóstico y pronóstico del cáncer de cuello uterino. Una revisión sistemática**, perteneciente al estudiante **Dolores Asunciona Tamay Vega**, con cédula de identidad N° **1150883864**. Certifico que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular** se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

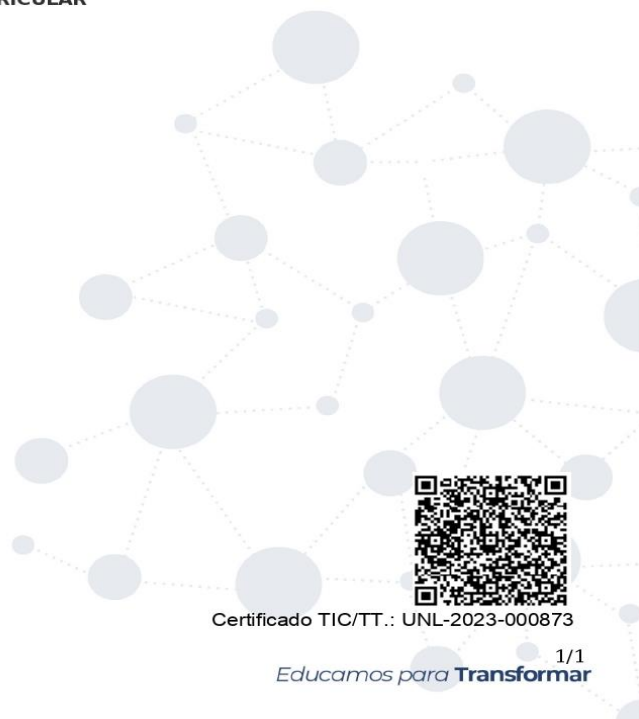
Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 12 de Octubre de 2023



MARIA DEL CISNE  
LOJAN GONZALEZ

F) DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2023-000873

1/1  
Educamos para Transformar

## **Autoría**

Yo, **Dolores Asunciona Tamay Vega**, declaro ser autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular, en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Autora:** Dolores Asunciona Tamay Vega

**Cédula de identidad:** 1150088364

**Fecha:** 20 de noviembre del 2023

**Correo electrónico:** dolores.tamay@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0982628199

**Carta de autorización por parte de la autora, para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo, del Trabajo de Integración Curricular.**

Yo, **Dolores Asunciona Tamay Vega**, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Identificación de microARNs como biomarcadores de progresión, diagnóstico y pronóstico del cáncer de cuello uterino. Una revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero. Para constancia de esta autorización, suscribo, en la ciudad de Loja, a los veinte días del mes de noviembre de dos mil veintitrés.

**Firma:**



**Autora:** Dolores Asunciona Tamay Vega

**Cedula de identidad:** 1150883864

**Dirección:** Barrio Motupe por la Vía de Integración Barrial

**Correo electrónico:** dolores.tamay@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0982628199

**DATOS COMPLEMENTARIOS:**

**Directora del Trabajo de Integración Curricular:** Lcda. María del Cisne Loján González.,  
Mg. Sc

## **Dedicatoria**

Quiero dedicar este Trabajo de Integración Curricular con mucho amor a Dios, por brindarme la fuerza y la determinación para seguir persiguiendo mis objetivos y superar los desafíos de la vida.

Quiero también dedicar este logro a mi querida madre, Dolores Clemencia Vega Jiménez, y a mi padre, Ramiro Tamay Benítez, quienes con su apoyo me permitieron culminar esta etapa universitaria. Con mucho cariño para mis hermanos Manuel, Kassandra, Ramiro y Fernando, de quienes recibí palabras de aliento, abrazos y afecto en cada paso del camino. Con el mismo aprecio a mis sobrinos Joel, Randy y Gael. El amor y la motivación que recibí de mi familia ha sido el motor que me impulsó a seguir adelante y culminar satisfactoriamente esta bonita etapa académica.

***Dolores Asunciona Tamay Vega***

## **Agradecimiento**

Agradezco a mi docente Dra. Alicia Villavicencio y Directora de mi Trabajo de Integración Curricular Lcda. María del Cisne Loján, por su valiosa ayuda al proporcionarme recomendaciones que fueron importantes para la elaboración de la misma. También quisiera expresar mi profundo agradecimiento al cuerpo docente de la carrera de Laboratorio Clínico, quienes con sus conocimientos y experiencias contribuyeron de manera significativa en mi crecimiento personal y estudiantil. Cada enseñanza y anécdota me han guiado hacia una mayor valoración de mis esfuerzos y ha fomentado en mí el gusto por aprender. Llevo conmigo sus consejos y su ejemplo de superación. Deseo a todos ellos un próspero futuro llenos de muchas satisfacciones.

***Dolores Asunciona Tamay Vega***

## Índice de contenidos

<b>Portada</b> .....	<b>i</b>
<b>Certificación</b> .....	<b>ii</b>
<b>Autoría</b> .....	<b>iii</b>
<b>Carta de autorización</b> .....	<b>iv</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>v</b>
<b>Agradecimiento</b> .....	<b>vi</b>
<b>Índice de contenidos</b> .....	<b>vii</b>
Índice de tablas.....	<b>ix</b>
Índice de anexos.....	<b>ix</b>
<b>1. Título</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Resumen</b> .....	<b>2</b>
Abstract.....	<b>3</b>
<b>3. Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Marco teórico</b> .....	<b>7</b>
4.1 Anatomía y fisiología del útero.....	<b>7</b>
4.2 Cáncer de cuello uterino .....	<b>8</b>
4.2.1 Fisiopatología del cáncer de cuello uterino.....	<b>9</b>
4.2.2 Estadios de cáncer de cuello uterino.....	<b>10</b>
4.2.2.1 Estadio I.....	<b>10</b>
4.2.2.2 Estadio II.....	<b>10</b>
4.2.2.3 Estadio III.....	<b>11</b>
4.2.2.4 Estadio IV.....	<b>11</b>
4.3 Técnicas de detección del cáncer de cuello uterino.....	<b>11</b>
4.4 MicroARN o miARN.....	<b>12</b>

4.4.1 Papel de los microARN en el cáncer de cuello uterino .....	14
<b>5. Metodología.....</b>	<b>15</b>
5.1 Diseño del estudio .....	15
5.2 Criterios de elegibilidad.....	15
5.2.1 Criterios de inclusión .....	15
5.2.2 Criterios de inclusión.....	15
5.3 Fuentes de información.....	16
5.4 Estrategia de búsqueda y selección de los estudios .....	16
5.5 Proceso de recopilación y extracción de datos.....	17
5.6 Evaluación de la calidad .....	18
5.6.1 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.....	18
5.6.2 Evaluación del riesgo de sesgo de la revisión sistemática .....	19
5.7 Síntesis de resultados .....	20
<b>6. Resultados.....</b>	<b>21</b>
<b>7. Discusión.....</b>	<b>33</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>39</b>
<b>9. Recomendaciones .....</b>	<b>40</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>41</b>
<b>11. Anexos.....</b>	<b>49</b>



## **Índice de tablas:**

<b>Tabla 1.</b> Designaciones usadas para la búsqueda básica y avanzada en las bases de datos. ....	16
<b>Tabla 2.</b> microARNs identificados como biomarcadores de diagnósticos de CCU según AUC ROC.....	22
<b>Tabla 3.</b> microARNs identificados como biomarcadores de pronóstico de CCU.....	25
<b>Tabla 4.</b> microARNs identificados en el desarrollo de CCU. ....	30

## **Índice de anexos:**

<b>Anexo 1.</b> Diagrama de flujo que indica el proceso realizado para la selección de los estudios.....	49
<b>Anexo 2.</b> Tabla de las características principales de los estudios.....	50
<b>Anexo 3.</b> Evaluación de la calidad de los estudios en términos de riesgo de sesgo .....	74
<b>Anexo 4.</b> Evaluación de la calidad de la presente revisión sistemática.....	75
<b>Anexo 5.</b> Pertinencia aprobada del anteproyecto del Trabajo de Integración Curricular. ....	76
<b>Anexo 6.</b> Certificación de la traducción del resumen.....	77

## **1. Título**

**Identificación de microARNs como biomarcadores de progresión, diagnóstico y pronóstico del cáncer de cuello uterino. Una revisión sistemática**

## 2. Resumen

Los microARNs son ARNs cortos no codificantes y endógenos que modulan varias funciones biológicas y la fisiopatología de numerosos cánceres humanos incluido el cáncer de cuello uterino (CCU), estudios recientes demuestran su uso como prometedores biomarcadores de cáncer. Debido a que las pruebas actuales de tamizaje y diagnóstico del CCU presentan ciertas limitaciones y con el ánimo de encontrar biomarcadores moleculares útiles para el diagnóstico y pronóstico en este cáncer, se realizó una revisión sistemática, con el objetivo de identificar microARNs con potencial diagnóstico y pronóstico para pacientes con CCU. Además, de describir los miARN involucrados en la progresión de dicha neoplasia. La búsqueda se realizó en Pubmed, LILACS, ScienceDirect y Ovid Medline desde mayo de 2023 hasta julio de 2023. Se encontraron en total 26 estudios tras el cribado con el método PRISMA, en donde por cuestiones de evaluación de la calidad se determinaron finalmente 19 estudios. Se identificaron 17 microARNs con valor diagnóstico al exhibir una capacidad excelente para discriminar pacientes sanos vs pacientes con CCU. Por otra parte, se identificaron 12 microARNs útiles para la predicción del pronóstico, en donde independientemente de su estado de expresión en muestras clínicas, todos ellos se asociaron a un mal pronóstico ya que las pacientes tendían a supervivencias bajas por lo general a 5 años. Además, miR-494, miR-224 y miR-106a estuvieron involucrados en la progresión del CCU, los cuales actuaron como oncogenes al regular negativamente sus ARNm objetivos, PTEN, RASSF8 y TIMP2, respectivamente. Estas interacciones produjeron una mayor proliferación, migración e invasión de células cancerosas contribuyendo así al desarrollo de esta neoplasia. Estos hallazgos proporcionan información útil para el manejo de pacientes con CCU en lo que respecta al diagnóstico y pronóstico, así como también en la comprensión de los miARNs en la progresión del cáncer de cérvix.

***Palabras clave:** miARNs, cáncer cervicouterino, marcadores, detección, desarrollo de cáncer de cérvix, pronóstico.*

## **Abstract**

MicroRNAs are short, non-coding, endogenous RNAs that modulate various biological functions and the pathophysiology of numerous human cancers including cervical cancer (CCU), and recent studies demonstrate their use as promising cancer biomarkers. Because current screening and diagnostic tests for CCU have certain limitations and to find useful molecular biomarkers for the diagnosis and prognosis of this cancer, a systematic review was carried out with the objective of identifying microRNAs with diagnostic and prognostic potential for patients with CCU. In addition, describes the miRNAs involved in the progression of this neoplasm. The search was performed in Pubmed, LILACS, ScienceDirect, and Ovid Medline from May 2023 to July 2023. A total of 26 studies were found after screening with the PRISMA model, where for quality assessment issues 19 studies were finally determined. Seventeen microRNAs with diagnostic value were identified as they exhibited an excellent ability to discriminate healthy patients vs. patients with SCC.. On the other hand, 12 microRNAs useful for prognostic prediction were identified, where regardless of their expression status in clinical samples, all of them were associated with poor prognosis as patients tended to low survivals usually at 5 years. In addition, miR-494, miR-224, and miR-106a were involved in the progression of SCC, which acted as oncogenes by negatively regulating their target mRNAs PTEN, RASSF8, and TIMP2, respectively. These interactions led to increased proliferation, migration, and invasion of cancer cells, thus contributing to the development of this neoplasm. These findings provide useful information for the management of patients with CCU in terms of diagnosis and prognosis, as well as in understanding miARNs in the progression of cervical cancer.

**Keywords:** *miRNAs, cervical cancer, markers, detection, cervical cancer development, prognosis.*

### 3. Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres provenientes de países subdesarrollados (Bruni et al., 2022). Generalmente afecta al grupo de mujeres de entre 25 a 64 años de edad (Sánchez et al., 2022) y su desarrollo suele ser lento y puede tardar entre 5-15 años en progresar desde una lesión precursora denominada neoplasia intraepitelial cervical (CIN) hasta un carcinoma invasivo (Nascimento et al., 2022). La infección persistente por los virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-HR) es considerada la principal causa para desarrollar CCU, en donde se ha informado que los genotipos VPH-16 y VPH-18 son los responsables del 70% de los casos de CCU (Shrestha et al., 2018). No obstante, existe evidencia de que la infección por VPH-HR por sí sola no es suficiente para desencadenar la transformación maligna, lo que sugiere que pueden estar involucradas otras alteraciones genéticas y epigenéticas (Liu et al., 2018).

A nivel mundial, el cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer más común y cada año se diagnostica aproximadamente a 570.000 mujeres y se estima que para el año 2023, 4.310 mujeres morirán a causa de este cáncer solo en Estados Unidos (Sánchez et al., 2022). La mayoría de los países latinoamericanos sufren una alta carga de CCU y es en donde se reportan las más altas tasas de mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2022). Según Bruni et al (2022) en el mundo, la mayoría de las mujeres adultas nunca han tenido la oportunidad de realizarse una prueba de detección y aproximadamente un tercio de mujeres de entre 30 a 49 años se han realizado una prueba al menos una vez en su vida, situación que dificulta la detección temprana y la remisión. En el Ecuador, esta enfermedad representa un problema importante de salud pública, afectando a mujeres en edad media y pese a la implementación de la vacunación contra el VPH a niñas mayores de 9 años y la gratuidad de pruebas de Papanicolaou, todavía no se ha evidenciado una disminución significativa de los casos de CCU (Aguilar Bucheli et al., 2022). En incidencia ocupa el tercer lugar luego del cáncer de mama y tiroides y es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres ecuatorianas (Sánchez et al., 2022). En Loja, en incidencia ocupa el segundo lugar después del cáncer de mama y cada año se registran 336 casos nuevos y alrededor de 168 mujeres presentan lesiones premalignas (Sánchez et al., 2022). Los casos confirmados tienen mayor prevalencia en mujeres de 40–54 años, sin embargo, edades entre 15 a 19 años se han informado la presencia de lesiones precancerosas (Diario Crónica, 2023).

Afortunadamente este cáncer es curable si se diagnóstica tempranamente. Sin embargo, debido a la naturaleza asintomática de la enfermedad, el diagnóstico generalmente ocurre en etapas avanzadas y aunque la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía se han utilizado como tratamiento convencional, los resultados clínicos son marcadamente diferentes y difíciles de predecir (Dai et al., 2016). Casi el 50% de las pacientes con CCU localmente avanzado tienen una respuesta patológica desfavorable a la terapia convencional y la tasa de supervivencia en etapa tardía es de aproximadamente el 15 % (Gong et al., 2022). Actualmente, existen varios métodos para la detección del cáncer cervical como la prueba de ADN del VPH, el Papanicolaou, citología de base líquida y colposcopia (Jiang et al., 2020). Lo que ha llevado a la reducción de las tasas de incidencias y mortalidad sobre todo en países desarrollados. Pero, los métodos aquí expuestos presentan algunas limitaciones a saber, la prueba de ADN del VPH puede presentar falsa negatividad, debido a la sensibilidad de la prueba y la calidad de la muestra recolectada (Gong et al., 2022), Rajaram & Gupta (2021), también atribuye la baja carga viral, infección latente, errores tecnológicos y exclusiones de genotipos causantes. Además, se ha informado casos de CCU en pacientes VPH-HR negativos (Park et al., 2017). El Papanicolaou como prueba primaria de tamizaje ha sido favorable, sin embargo, presenta limitaciones como poca sensibilidad, bajo valor predictivo negativo y se han reportado al menos 40 % de nuevos casos de CCU con una prueba negativa de Papanicolaou (De Guglielmo & Rodríguez, 2016). Por su parte, la citología en base líquida requiere una mayor habilidad técnica y tiene un costo elevado en comparación con la citología convencional y esto limita su uso como prueba de tamizaje en países subdesarrollados mientras que la colposcopia presenta una interpretación subjetiva y depende en gran medida de la experiencia y habilidad del profesional, solo ofrece una detección limitada ya que únicamente puede identificar áreas anormales de la superficie del cuello uterino y tejidos cercanos, pero no es capaz de mostrar problemas profundos o invasivos, además, no proporciona un diagnóstico definitivo solo presuntivo en el que a menudo se requiere tomar biopsias y si las áreas examinadas exhiben inflamación, la visualización se torna más complicada (Jiang et al., 2020) y aunque la biopsia es una prueba mucha más definitiva, todavía tiene la probabilidad de arrojar resultados falsos negativos, debido probablemente a que la muestra de tejido no contiene las áreas afectadas o en su defecto las células anormales están presentes en una cantidad demasiado pequeña para ser detectadas (Park et al., 2017), a esto se suma su invasividad.

La identificación de nuevas moléculas más sensibles y específicas para diagnóstico y pronóstico del CCU sigue siendo una necesidad, y los microARNs representan una oportunidad interesante. Son pequeños ARN no codificantes de aproximadamente 22 - 25 nucleótidos de longitud que regulan la expresión génica a través de la degradación de sus ARNm mensajeros (ARNm) objetivos (Yang et al., 2015). Debido a que diferentes especies y cantidades de miARNs pueden reflejar condiciones fisiológicas o patológicas, estas propiedades han hecho de estas moléculas objeto de investigación para determinar su utilidad como biomarcadores de diagnóstico y la predicción del pronóstico de cánceres humanos, incluso podrían convertirse en objetivos terapéuticos para tratar esta enfermedad (Huang et al., 2016). Son bastante estables frente a la degradación, el pH excesivo, las altas temperaturas, ciclos de congelación y descongelación (Farzanehpour et al., 2019) y en distintos fluidos corporales como suero, plasma, orina, saliva entre otros (Jiang et al., 2020). Cada vez hay más pruebas de su posible uso en cánceres como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico (Jiang et al., 2020). Además, debido a que los microARNs se encuentran desregulados desde el inicio y desarrollo del cáncer se han propuesto como biomarcadores de progresión o de riesgo. Por lo antes expuesto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los microARNs que pueden utilizarse como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino? Para dar respuesta a la interrogante planteada, la presente revisión tiene como propósito identificar microARNs con potencial diagnóstico y pronóstico para pacientes con CCU y describir miARNs involucrados en la progresión de este cáncer.

## 4. Marco teórico

### 4.1 Anatomía y fisiología del útero

El útero se sitúa entre la vejiga urinaria y el recto. Tiene una forma de pera invertida. En mujeres que nunca han estado embarazadas mide alrededor de 7.5 cm de largo, 5 cm de ancho y 2.5 cm de espesor (Tortora & Derrickson, 2015). El cuello uterino es la parte final, estrecha e inferior del útero. Conecta al útero con la vagina. Este órgano conocido como matriz, forma parte del camino que siguen los espermatozoides para alcanzar las trompas uterinas. Sirve de sitio para la implementación del óvulo fecundado y desarrollo del feto (Tortora & Derrickson, 2015). Cuando la implementación no se produce, este órgano es el sitio de origen del flujo menstrual.

El útero es más grande en mujeres con embarazos recientes y más pequeño después de la menopausia. Anatómicamente el útero se divide en tres partes: 1) una porción en forma de cúpula, por encima de las trompas uterinas, llamado fondo uterino, 2) una porción estrecha, el cuerpo uterino y 3) una porción inferior angosta, el cuello o también conocido como cérvix. El interior del cuerpo uterino constituye la cavidad uterina y la porción interior de cuello. El conducto del cuello uterino o canal cervical se abre por el orificio interno y a la vagina por el orificio externo (Tortora & Derrickson, 2015).

El cuello se proyecta hacia abajo y hacia atrás y se une con la pared anterior de la vagina en un ángulo casi recto. Son varios los ligamentos que mantienen el útero en posición (Tortora & Derrickson, 2015). Histológicamente, está compuesto por tres capas de tejido, el perimetrio, miometrio y endometrio. El perimetrio es la capa externa y es una membrana serosa, formado de epitelio pavimentoso simple y tejido conectivo areolar. Por delante cubre la vejiga urinaria y por atrás el recto. La capa media el miometrio, está formado por tres capas de fibras musculares lisas, más gruesas en el fondo y más delgadas en el cuello. La capa media es más gruesa y es circular mientras que las capas interna y externa son longitudinales u oblicuas. El endometrio se encuentra vascularizado y tiene tres componentes, una capa interna de epitelio cilíndrico simple que bordean la luz, una capa subyacente de estroma endometrial, que forma una región de lámina propia muy gruesa y finalmente las glándulas endometriales que son invaginaciones del epitelio luminal y se extienden casi hasta el miometrio (Tortora & Derrickson, 2015).



El tejido endometrial se divide en dos capas una funcional que se encuentra revistiendo la cavidad y se desprende durante la menstruación y la capa basal que es permanente y da origen a la capa funcional después de cada menstruación (Tortora & Derrickson, 2015). Las arterias uterinas proveen de sangre al útero y éstas dan origen a las arterias arcuatas y a su vez a las arterias radiadas que penetran en lo profundo del miometrio. Antes de ingresar al miometrio estas arterias se dividen en dos tipos de arteriolas, las rectas que brindan las sustancias necesarias a la capa basal para que posteriormente pueda regenerar a la capa funcional y las arteriolas espiraladas que irrigan a la capa funcional y se modifican durante el ciclo menstrual (Tortora & Derrickson, 2015). La gran irrigación que recibe el útero es esencial para el desarrollo de la capa funcional luego de la menstruación, también para la implantación del óvulo fecundado y para el desarrollo de la placenta.

El cérvix normal se compone de distintos tipos de células epiteliales, el canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor, originados por la invaginación de los conductos mullerianos en la embriogénesis (Tortora & Derrickson, 2015).

Las células secretoras del cuello cervical, producen el moco cervical que es una mezcla de agua, glucoproteínas, lípidos, enzimas y sales inorgánicas. En los años reproductivos se secretan entre 20-60 ml de moco por día. El moco cervical de algún modo regula la fecundación, ya que en el tiempo de ovulación este se hace menos viscoso que hace que los espermatozoides puedan ingresar con facilidad, pero durante el resto de ciclo se forma un tapón cervical que impide el paso (Tortora & Derrickson, 2015).

## **4.2 Cáncer de cuello uterino**

Los antecedentes del cáncer cervicouterino, se remonta al año 460 a.C. con Hipócrates, quien hace una descripción del cáncer sobre todo del cáncer de seno, útero y piel (García et al., 2021). El CCU es aquel que se origina en las células del cuello del útero y también se denomina como cáncer de cérvix o cáncer cervicouterino. Este cáncer, por lo general progresa de manera lenta, el periodo de latencia estimado entre una lesión displásica y un carcinoma invasor puede ser de 12-13 años y este período es mayor en pacientes jóvenes y se acorta en pacientes con más edad (Padilla et al., 2019). Antes del cáncer, las células del cuello uterino sufren cambios conocidos como displasia o neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Con el tiempo si las células anormales no se destruyen, existe la posibilidad de volverse cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer, 2022). Existen varios tipos de CCU, que llevan el nombre según el tipo de célula donde comenzó el cáncer,

los dos tipos principales son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, el primero se origina en células del ectocérvix, que es la parte más baja del cuello uterino observado durante un examen ginecológico y el segundo, se origina en las células glandulares del endocérvix (Instituto Nacional del Cáncer, 2022). En ocasiones el CCU suele tener características de los dos tipos mencionados denominándose carcinoma mixto o carcinoma adenoescamoso.

El carcinoma invasor de cérvix se desarrolla a partir de lesiones precursoras o displásicas que actualmente se conocen como CIN. De los estudios epidemiológicos y clinicopatológicos se sabe que las lesiones escamosas intraepiteliales surgen como lesiones de bajo grado (CIN 1), y que aproximadamente un 60 % de los CIN 1 desaparecen, el 30 % persisten como tales y el 10 % progresan a CIN 3. Un 34 % de casos de CIN 3 desaparecen, un 30-50 % persisten y un 16-36 % progresan a carcinoma invasor (Padilla et al., 2019).

#### ***4.2.1 Fisiopatología del cáncer de cuello uterino***

Hace más de 30 años ya se sospechaba de la participación del VPH en el cáncer cervical, actualmente se sabe que el VPH se clasifica en dos grupos, el de alto y bajo riesgo con potencial oncológico. Se conocen que existen más de 200 variedades del virus. El VPH es una causa necesaria para desarrollar el CCU, pero no suficiente. La mayoría de las infecciones se resuelven a los 6 o 24 meses (Venegas, 2017). Con la infección persistente, las células epiteliales pueden progresar a células pre malignas y luego a carcinoma e invadir la membrana basal. Los genotipos causantes VPH-16 y 18 son los más comunes, pero existen otros menos comunes como VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58 que causan el 20% de los cánceres cervicales (Venegas, 2017). Las infecciones cervicales con VPH de alto riesgo tienen menos probabilidad de resolverse espontáneamente e incrementan el riesgo de progresar a una lesión intraepitelial (Venegas, 2017). Los tipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11), están asociados a condilomas y a un número pequeño de lesiones epiteliales escamosas de bajo grado, pero nunca se encuentran en cáncer invasivo (Arévalo et al., 2017).

Tras la integración en el genoma humano, el ADN del VPH de alto riesgo coloca los genes E6 y E7 en una posición de replicación mejorada, estos genes se unen e inactivan a p53 y a la proteína Rb, respectivamente. Con esto se produce una resistencia a la apoptosis, causando un desmesurado crecimiento celular con progresión a malignidad (Arévalo et al., 2017). Por lo tanto, existe la probabilidad de originar lesiones preneoplásicas, conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Varios son los factores implicados en el desarrollo de CCU, incluida la interacción

de factores virales, ambientales, la inmunidad del huésped y procesos genéticos y epigenéticos (Causin et al., 2021).

#### **4.2.2 Estadios de cáncer de cuello uterino**

Para la clasificación de los estadios de CCU, se utiliza un sistema de determinación de estadios desarrollado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Bhatla et al., 2021). A continuación, su descripción:

**4.2.1.1 Estadio I.**, el carcinoma de estadio I se limita solo al cuello uterino. El estadio IA., es un cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal. En el estadio IA1., la invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro. El estadio IA2., la invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro (Bhatla et al., 2021).

En el estadio IB las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB. En el estadio IB1 las lesiones clínicas son de tamaño máximo de 4 cm, mientras que en el estadio IB2 las lesiones son superior a 4 cm (Bhatla et al., 2021).

**4.2.2.2 Estadio II.**, el carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero no alcanza las paredes pelvianas. Afecta a la vagina al menos sus dos tercios. En el estadio IIA no hay ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina. Mientras que en el estadio IAB la afección parametrial es evidente, pero la pared pelviana no está afectada (Bhatla et al., 2021).

**4.2.2.3 Estadio III.**, el carcinoma se extiende hacia la pared pelviana. El examen rectal, muestra todas las zonas invadidas por el cáncer. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los cánceres como una hidronefrosis o disfuncional renal son de estadio III. Si no hay ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina es un cáncer de estadio IIIA, pero si existen extensión a la pared pelviana e hidronefrosis o disfunción renal es estadio IIIB (Bhatla et al., 2021).

**4.2.2.4 Estadio IV.**, el carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera e invade la mucosa de la vejiga y/o del recto. Si existe extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos es un estadio de clase IVA, pero si la extensión es a los órganos distantes es un estadio IVB (Bhatla et al., 2021).

### **4.3 Técnicas de detección del cáncer de cuello uterino**

El gran aporte de George Papanicolaou en la sistematización de una técnica de diagnóstico con métodos de toma de muestra, fijación en fresco, tinción y nomenclatura de los tipos de alteración citológica, fue significativa en la detección de esta enfermedad, que hasta la fecha se utiliza como examen de tamizaje (García et al., 2021). Actualmente este examen se recomienda como técnica de cribado rutinario para identificar a la población de alto riesgo de CCU. No obstante, este examen presenta limitaciones, como la limitada zona de muestreo y la elevada tasa de falsos negativos (Zhang et al., 2015). Un resultado desfavorable implica la realización de pruebas adicionales como la prueba de VPH, que no es una prueba de diagnóstico. Ante resultados de células anormales en el Papanicolaou y positiva para prueba de VPH de alto riesgo, es frecuente la realización de una colposcopia, procedimiento en el que se utiliza un colposcopio para observar a detalle el cuello del útero ya que tiene lentes de aumento. Si se observa un área anormal se aprovecha el momento para extraer una biopsia, procedimiento que puede causar calambres leves, dolor y un ligero sangrado. En ocasiones la zona de transformación del cuello uterino no se puede observar con el colposcopio, por tal se debe emplear otro método para examinar dicha zona, a menudo se usa un cepillo que se introduce por el canal endocervical para raspar el interior del canal y extraer algo de tejido (Instituto Nacional del Cáncer, 2022). La evidencia de células malignas se considera el patrón de referencia para el diagnóstico del CCU, que requiere de estrategias invasivas como la vaginoscopia, biopsia cervical o un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP). La prueba histopatológica es mucho más eficaz para diagnosticar a pacientes con estadio tumoral avanzado (Zhang et al., 2015).

#### 4.4 MicroARN o miARN

A principios de la década de 1990, se descubrieron los microARNs, ARNs pequeños que regulaban la expresión de ciertos genes e inhibían a ciertos ARN mensajeros (ARNm) (Causin et al., 2021). La biogénesis de los miARN comienza en el núcleo celular, después de su transcripción por la ARN polimerasa III se forma el miARN primario que luego la enzima Drosha unida al cofactor DGCR8 escinde el extremo de la cola poli AAA, dando lugar al miARN precursor que se exporta al citoplasma por medio de la exportina 5. En el citoplasma la enzima Dicer unida al cofactor TRBP escinde la abrazadera del precursor, lo que da como resultado un miARN dúplex, el complejo RISC guiará solo una de las cadenas de miARN maduro al ARNm objetivo, cuyo desenlace será, bien la inhibición de la traducción en casos de apareamiento imperfecto o la degradación del ARNm cuando existe el apareamiento perfecto (Causin et al., 2021). Los miARNs regulan a varios genes mediante la unión complementaria a secuencias de semillas específicas. Un solo miARN puede modular a cientos de ARNm y un transcrito puede ser el objetivo de varios miARN (He et al., 2016). Fisiológicamente, los ARNm y miARNs cofuncionan para controlar todos los procesos biológicos, sin embargo, en condiciones patológicas, los niveles de miARN pueden estar desregulados a causa de la propia enfermedad (Ravegnini et al., 2022), los miARNs regulan alrededor de 30 % de los genes humanos y pueden funcionar como oncogenes o supresores de tumores en varios cánceres humanos y constituyen alrededor del 1 % del genoma humano (Huang et al., 2016). En los últimos años, se ha reportado que miARNs son detectables además del tejido tumoral en todo tipo de fluidos corporales (sangre, saliva, lágrimas y orina) (Ravegnini et al., 2022). Se ha supuesto que las células cancerosas y normales, liberan miARNs circulantes como mensajeros para enviar mensajes específicos a células distantes (Ravegnini et al., 2022). Actualmente se registran más de 2500 miARN humanos en miRBase y se ha estimado que aproximadamente dos tercios de las transcripciones humanas están reguladas por miARN. Dichas moléculas son reguladores cruciales de la expresión génica y parecen ser candidatos prometedores para el desarrollo de biomarcadores (Lu & Rothenberg, 2017). Se han desarrollado plataformas tecnológicas para el aislamiento, cuantificación, perfilado de miARN, detección de objetivos y para modular los niveles de miARN in vitro e in vivo. Los miARNs se puede aislar de células, tejidos y fluidos como suero, plasma, lágrimas u orina, además, la expresión de estos se puede detectar tanto en muestras de tejido como en fluidos biológicos libres de células como el suero o plasma (Lu & Rothenberg, 2017). Las metodologías utilizadas para detectarlos incluyen PCR cuantitativa,

hibridación in situ, micromatrices y secuenciación de ARN. Debido a que son pequeñas las secuencias de ARN, es un desafío diseñar cebadores de PCR (Lu & Rothenberg, 2017).

Se puede considerar a los miARNs como parte de la comunicación celular, su función se puede comparar con los ARN de interferencia corto (siARN) endógeno o sintético (Mohr & Mott, 2015). Sin embargo, siguen teniendo una función más complicada. La alteración en la expresión de miARN da como resultado cambios en el perfil de los genes y por consiguiente numerosos trastornos humanos. Como se dijo son bastante estable en líquidos biológicos, además resistentes frente a la degradación, el pH excesivo, las altas temperaturas y los ciclos de congelación y descongelación (Farzanehpour et al., 2019). Estas características hacen que los miARN se consideren como biomarcadores de cánceres humanos, que diferencian los tejidos normales de los tumorales. La alta sensibilidad y especificidad y la posibilidad de la recolección no invasiva de miRNAs llevaron al interés en examinar los miRNAs como biomarcadores (Farzanehpour et al., 2019).

Los microARN que migran fuera de las células y entran a fluidos corporales se denominan miARN circulantes, el 90 % se encuentran formando complejos con proteínas como Ago2, nucleofosmina 1 y lipoproteínas de alta densidad (Ho et al., 2022). El otro 10% se encuentra en forma de exosomas, tanto en esa forma como unido a proteínas, esto les permite evitar la degradación por ARNasas presentes en los fluidos corporales (Ho et al., 2022). Los ARN dentro de los exosomas ingresan a células vecinas por endocitosis para afectar el ARNm de esas células. Hasta la fecha, los miARNs circulantes no han ingresado a la práctica clínica, que según Ho et al (2022), se debe al uso de diferentes plataformas de medición, la estrategia de normalización utilizada, factores como la raza, edad, sexo, tipo de muestra y el método para procesar la muestra, lo que genera una considerable inconsistencia e irreproducibilidad entre los estudios. Los microARN circulantes se consideran biomarcadores prometedores no invasivos para muchas enfermedades humanas, ya que tiene criterios como alta especificidad, accesibilidad y sensibilidad (Ho et al., 2022). Tienen una alta especificidad por tipos de tejido y células, lo que determinan el inicio y progresión de una enfermedad. Se han establecido como biomarcadores para el cáncer desde el año 2008 (Ho et al., 2022) y numerosos estudios han identificado varios miARNs circulantes desregulados en el plasma y suero de pacientes con cáncer (Huang et al., 2016).

#### ***4.4.1 Papel de los microARN en el cáncer de cuello uterino***

Los miARNs, han acaparado una gran atención en la investigación del cáncer, después de que se estableciera su participación en las redes de regulación génica que controlan la tumorigénesis (Zhang et al., 2015). Estudios mencionan que miARNs se expresan diferencialmente en las diferentes etapas de desarrollo del cáncer de cuello uterino, estos microARN específicos de la etapa podrían en un futuro usarse como biomarcadores para clasificar el estadio y seguimiento de la progresión del CCU (Causin et al., 2021). La mayoría de estudios detectaron la desregulación al comparar el tumor con un equivalente normal o tejido sano (Ravegnini et al., 2022). Se confirmó, que los sitios de integración del VPH se distribuyen de manera aleatoria en todo el genoma, con una clara afinidad por los sitios cromosómicos frágiles, siendo estas las más propensas a cambios genéticos y epigenéticos (Causin et al., 2021). Se sabe que el 50% de los microARN se encuentran en dichos sitios o en regiones asociadas al cáncer. Los miARNs se encuentran involucrados en importantes procesos biológicos como la proliferación, el crecimiento celular y la apoptosis (Causin et al., 2021). Estudios recientes, reportaron la desregulación de algunos microARNs en la oncogénesis del cáncer de cuello uterino. La regulación a la baja de ciertos microARNs implica un mal pronóstico en los cánceres de cuello uterino (Yi et al., 2021). Además, se han informado microARNs con potencial para detectar el cáncer cervicouterino en donde participaron mujeres sanas y enfermas de China (Zhang et al., 2015).

## 5 Metodología

### 5.1 Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación utilizó como metodología la revisión sistemática (RS). Según Sobrido & Rumbo (2018), una RS es un tipo especial de estudio observacional y retrospectivo que resume el estado actual de la investigación sobre un tema en particular utilizando un proceso sistemático riguroso y reproducible. La RS permite la toma de decisiones según la evidencia disponible y se encuentra en el nivel más alto de evidencia científica.

### 5.2 Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane (Sgarbossa et al., 2022). Los criterios de elegibilidad se predeterminaron usando la estrategia PICO (**P**. Population, **I**. Intervention, **C**. Comparison. Outcome):

- **Población:** Pacientes con cáncer de cuello uterino.
- **Intervención:** Identificación de microARNs.
- **Comparación:** No aplica.
- **Resultados:** Identificar microARNs con valor diagnóstico y pronóstico e involucrados en la progresión del CCU.

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos publicados a partir del año 2013.
- Artículos con texto completo y de libre acceso.
- Artículos científicos, ensayos clínicos, estudios experimentales, estudios de casos y controles y estudios de cohorte.
- Publicaciones escritas en inglés y español.
- Artículos que informan de microARNs relacionados con la progresión, diagnóstico y pronóstico del cáncer cuello uterino.
- Artículos que informan sobre la expresión de miARNs en tejidos cancerosos o muestras de sangre (suero/plasma) de pacientes con cáncer de cuello uterino.

#### 5.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos sin texto completo ni libre acceso.



- Artículos publicados en idiomas distintos al inglés y español.
- Informes de casos, revisiones sistemáticas, tesis de grado y posgrado, resúmenes de congresos, cartas y comentarios.
- Estudios discordantes con la pregunta u objetivos de investigación.
- Estudios que utilizan muestras o especímenes diferentes a las humanas.
- Artículos sin análisis de parámetros pronósticos o diagnósticos.
- Artículos duplicados.

### 5.3 Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de los estudios en las siguientes bases de datos: Pubmed, LILACS, ScienceDirect y Ovid Medline. La búsqueda se realizó a partir del año 2013 y no se consideró literatura gris para esta revisión. La elección de las bases de datos se determinó mediante la revisión previa del tema a investigar con la finalidad de incluir fuentes de información con disponibilidad de datos. Se procedió a buscar los estudios utilizando la barra de búsqueda básica y avanzada de las bases de datos utilizando para esta última términos MeSH (encabezados de temas médicos) escritos tanto en inglés como español (miRNA, microRNA, cervical cáncer, biomarkers, diagnostic, prognosis and progression).

### 5.4 Estrategia de búsqueda y selección de los estudios

Para la identificación y selección de los estudios se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page et al., 2021). Además, se hizo uso de los términos MeSH y otras combinaciones de palabras asociadas a conectores booleanos (AND/OR) para la pesquisa de los estudios en las bases de datos. La búsqueda y selección de estudios se realizó por un revisor (tesista). En la **tabla 1** se resumen las designaciones utilizadas para la búsqueda básica y avanzada en las bases de datos.

**Tabla 1.** Designaciones usadas para la búsqueda básica y avanzada en las bases de datos.

Base de datos	Búsqueda	Designaciones
Pubmed	Básica	1. microRNA in the diagnosis and prognosis of cervical cancer 2. microRNA involved in the progression of cervical cancer
	Avanzada	1. (((miRNA[MeSH Terms]) OR (microRNA[MeSH Terms])) AND (diagnostic biomarkers[MeSH Terms])) AND (cervical cancer[MeSH Terms]) AND (cervical tumor[MeSH Terms])

---

		2. (((((miRNA[MeSH Terms]) OR (microRNA[MeSH Terms])) AND (prognostic biomarkers[MeSH Terms])) AND (cervical cancer[MeSH Terms])) AND (cervical tumor[MeSH Terms]))
		3. ((((((miRNA[MeSH Terms]) OR (microRNA[MeSH Terms])) AND (biomarkers of progression[MeSH Terms])) AND (cervical cancer[MeSH Terms])) AND (cervical tumor[MeSH Terms])) ) )
LILACS	Avanzada	1. (miarn) OR (microarn) AND (cáncer de cuello uterino) OR (tumor en cuello uterino) AND (biomarcadores de diagnóstico) 2. (miarn) OR (microarn) AND (biomarcadores de diagnóstico) OR (biomarcadores de pronóstico) AND (cáncer de cuello uterino) 3. (miarn) OR (microarn) AND (biomarcadores de progresión) AND (cáncer de cuello uterino)
ScienceDirect	Básica	1. "miRNA in cervical cancer"
	Avanzada	1. ("mirna" AND "diagnostic biomarkers" AND "cervical cancer")
Ovid Medline	Avanzada	1. ("mirna" AND "diagnostic biomarkers" AND "cervical cancer") 2. (mirna OR microrna OR miR) AND (cervical cancer) AND (diagnostic OR prognostic) AND (biomarkers) 3. (mirna OR microrna OR miR) AND (cervical cancer OR cervical tumor) AND (diagnostic biomarkers OR prognostic biomarkers) 4. (mirna OR microrna OR miR) AND (cervical cancer OR cervical tumor) AND (biomarkers of disease progression or development)

---

Tras realizar la búsqueda exhaustiva de los estudios, se identificaron en total 1.897 artículos en las cuatro bases de datos (Pubmed = 825, LILACS = 134, ScienceDirect = 402 y Ovid Medline = 536). Después de eliminar 688 artículos duplicados utilizando las herramientas online Covidence (Van der Mierden et al., 2019) y Ryyan (Ouzzani et al., 2016) se determinaron 1.209 estudios. Posteriormente mediante la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron 1.053 publicaciones, quedando así 156 estudios. De estos, 66 estudios no estuvieron disponibles a texto completo, por lo que 90 artículos pasaron a ser analizados en función del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Una vez revisados, finalmente se incluyeron para esta revisión un total de 26 artículos. En el **anexo 1** a manera de diagrama de flujo se resume el proceso de selección de los estudios incluidos en la presente revisión.

### 5.5 Proceso de recopilación y extracción de datos

Una vez seleccionados los artículos, se procedió a extraer la información más importante que permita dar respuesta de los objetivos planteados en esta revisión, elaborando para ello una tabla para la extracción de los datos más relevantes (**anexo 2**). En esta se contempla las siguientes

características de los estudios: título, autores, año de publicación, país, tipo de estudio, microARNs, objetivos y resultados de los estudios.

Todos los estudios se publicaron en inglés y el año de publicación osciló entre los años 2013 y 2022, específicamente siete estudios se publicaron en 2017, seis en 2020, tres en 2014 y 2019, dos en 2015 y 2022 y un estudio en 2013, 2016 y 2018. De los veintiséis estudios, 21 fueron estudios de China, 3 estudios de Corea del Sur y 2 estudios de Irán. En lo que respecta al tipo de estudio, 15 fueron estudios de casos y controles, 9 estudios de cohortes y 2 estudios experimentales. En total se identificaron 40 microARNs implicados en la progresión (2), el diagnóstico (23), el pronóstico (12), la progresión y el pronóstico (2) y en el diagnóstico y pronóstico (1) del CCU. Las muestras clínicas utilizadas para determinar las cantidades de microARNs fueron el suero sanguíneo y tejidos cervicales utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (qRT-PCR) como técnica de cuantificación.

## **5.6 Evaluación de la calidad**

### ***5.6.1 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios***

Las listas de verificación de Instituto Joanna Briggs (JBI), son importantes herramientas para la atención médica e investigación clínica (Moola S et al., 2020). Aplicadas al contexto de una revisión sistemática permite determinar la confiabilidad de los resultados mediante la identificación del cumplimiento de los ítems expuestos en el cuerpo de las listas (Santos et al., 2018). Al utilizar las listas de verificación de JBI se aumenta la validez, confiabilidad y relevancia de las revisiones sistemáticas (Santos et al., 2018). JBI ofrece distintas listas de verificación según el tipo de estudio de la investigación.

Los 26 artículos incluidos en la presente revisión fueron evaluados utilizando dichas listas para aquellas publicaciones que tenían como tipo de estudio casos y controles (n= 15), estudios de cohortes (n= 9) y estudios experimentales (n= 2). Cada lista de verificación contenía 10, 11 y 13 preguntas, respectivamente. Para indicar el grado de cumplimiento todas las listas exhibían cuatro respuestas (sí, no, poco claro y no aplica), se otorgó un punto si cada ítem o pregunta tenía como respuesta sí, lo que indicaba el mayor grado de cumplimiento. Luego de la suma de los puntos totales que obtenía cada estudio, se procedió a convertir el valor obtenido en porcentaje con la finalidad de determinar el tipo de riesgo de sesgo que poseía el estudio. El riesgo de sesgo se

clasificó como bajo si presentaba un porcentaje  $\geq 70$  %, moderado si el porcentaje oscilaba entre 50-69 % y alto si era  $< 50$  % (George et al., 2014), esto indica que, cuanto menor sea el riesgo de sesgo mayor será la calidad metodológica del estudio. En el **anexo 3** se muestra la tabla de la evaluación de los estudios, el porcentaje obtenido y el tipo de riesgo de sesgo determinado. Así entonces, el 73.1 % (n = 19) de los estudios se calificaron como riesgo de sesgo bajo ( $\geq 70$  %) lo que indica una adecuada y confiable precisión metodológica, mientras que los estudios restantes (n = 7) obtuvieron un porcentaje entre el 50-69 %, y se clasificaron como riesgo de sesgo moderado (26.9 %). Esto últimos se excluyeron de los resultados finales a fin de integrar artículos con el menor riesgo de sesgo garantizando así la inclusión de estudios con una satisfactoria calidad metodológica (n = 19).

### **5.6.2 Evaluación del riesgo de sesgo de la revisión sistemática**

La presente revisión sistemática fue evaluada utilizando la lista de verificación de 27 ítems de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (**anexo 4**). Dicha declaración es una guía diseñada para mejorar la calidad de informes en revisiones sistemáticas en la investigación científica. Fue desarrollada por un grupo internacional de expertos en epidemiología y medicina basada en evidencia (Willis & Quigley, 2011). El propósito de PRISMA es promover la transparencia, claridad y consistencia en la presentación de resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Para indicar el grado de cumplimiento, cada ítem de la lista tenía tres opciones como respuestas, “sí” que indicaba el cumplimiento total, “parcial” para el cumplimiento parcial y “no” para el incumplimiento de la pregunta. Se otorgó un punto si el ítem tuvo como respuesta el cumplimiento total, luego de la suma de los puntos y su conversión a porcentaje se obtuvo un valor de 74.1% (20 ítems cumplidos). El riesgo de sesgo se clasificó como bajo si presentaba un porcentaje  $\geq 70$  %, moderado si el porcentaje oscilaba entre 50-69 % y riesgo de sesgo alto si era  $< 50$ % (George et al., 2014). Esto demuestra que la presente revisión sistemática tiene un riesgo de sesgo bajo, lo que indica que la realización de la misma tiene un alto nivel de validez interna y que los resultados presentados son confiables.

## 5.7 Síntesis de resultados

Para la presentación de los resultados de los estudios se utilizaron tres tablas de extracción de datos con la finalidad de facilitar la interpretación de los mismos. Dichas tablas fueron organizadas en función de los objetivos establecidos en este trabajo de revisión. Las dos primeras tablas (**tabla 2 - 3**) muestran los hallazgos de los estudios que responden al primer objetivo utilizando las siguientes variables: autores, miARN, muestra y resultados de los artículos. Mientras que la tercera tabla (**tabla 4**) exhibe los hallazgos que responden el segundo objetivo utilizando variables como autores, miARN, muestra, ARNm diana y resultados de los estudios.

## 6 Resultados

De las 19 publicaciones incluidas en la presente revisión sistemática, 8 fueron los estudios que valoraron la utilidad diagnóstica de los microARNs (**tabla 2**). Para ello, los estudios generaron y analizaron curvas ROC (curva característica operativa del receptor), una herramienta útil para determinar la exactitud diagnóstica de una prueba, por debajo de dicha curva existe el área bajo la curva ROC (AUC ROC), la cual mide la capacidad de un test diagnóstico para diferenciar sujetos sanos versus sujetos enfermos (Torregroza, 2021). En resumen, el AUC ROC es un valor numérico que muestra el rendimiento global de una prueba o modelo diagnóstico (Hoo et al., 2017). La AUC ROC toma valores de 0 a 1, donde un valor de cero indica una prueba perfectamente inexacta y un valor de 1 indica una prueba perfectamente precisa, un  $AUC\ ROC \leq 0.5$  indica que el modelo tiene dificultades para separar las clases (sanos/enfermos) mientras que valores de 0.7-0.8 se consideran aceptables, un valor de 0.8 a 0.9 se considera excelente y más de 0.9 sobresaliente (Hoo et al., 2017).

En total se identificaron 17 microARNs con utilidad diagnóstica, 10 de los cuales se regularon al alza en muestras de pacientes con CCU en comparación con las muestras de pacientes sanas (miR-194-5p, miR-497, miR-16-2, miR-9, miR-21(x3), miR-155, miR-29a, miR-25, miR-486-5p y miR-3653), mientras que 7 microARNs se regularon a la baja (miR-34b-5p, miR-195, miR-2861, miR-638, miR-125b, miR-370 y miR-124). Basado en el valor del AUC ROC, todos los miARNs ya sea asociados en forma de panel o de manera individual (miR-21, miR-124 y miR-3653), se situaron en un aceptable, excelente y sobresaliente capacidad para distinguir pacientes con cáncer de cuello uterino vs pacientes sanas, sobre todo el panel informado por Lee et al (2014) (miR-34b-5p + miR-194-5p), el cual obtuvo el valor máximo de AUC ROC (1.000) en la discriminación de tejidos de pacientes con adenocarcinoma de desviación mínima (MDA), estadios I-IV de pacientes con tejidos endocervicales proliferativos normales. De los estudios que incluyeron tanto pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino (SCC) como pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino (ADC) (subtipos de cánceres cervicouterinos), se encontró que miR-3653 informado por Cui et al (2022) tiene una capacidad sobresaliente para detectar y clasificar pacientes con SCC y ADC en estadios I-IV vs pacientes sanas utilizando muestras de tejido (AUC ROC: 0.915). Por su parte, los estudios de Du et al (2020) y Zheng et al (2020), incluyeron para la evaluación solamente pacientes con SCC en estadios tempranos (I-II), en donde ambos paneles, miR-486-5p + miR-25 + miR-29a + SCC-Ag informado por Du et al (2020) y miR-

638 + SCC-Ag informado por Zheng et al (2020), tienen valores de sensibilidad y especificidad satisfactorios para la detección de pacientes con SCC en etapas tempranas utilizando muestras de suero, sensibilidad de 88.6 % y especificidad del 92.9 % en el estudio de Du et al (2020) y sensibilidad de 94.87 % y especificidad de 80 % en el estudio de Zheng et al (2020). Además, los paneles miR-16-2 + miR-195 + miR-2861 + miR-497 (Zhang et al., 2015) y miR-21 + miR-125b + miR-370 (Qiu et al., 2020), exhibieron un excelente poder de discriminación de pacientes con CCU vs pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (CIN etapas 1-3), en donde el panel informado por Qiu et al (2020) tiene una capacidad ligeramente superior para la clasificación de pacientes con CCU vs pacientes CIN (AUC ROC de 0.897 frente a 0.829 informado por Zhang et al (2015)).

Curiosamente, se encontró que miR- 3653 tiene un excelente poder de discriminación para pacientes sanas VPH positivos vs VPH negativos con AUC ROC de 0.860. Dicho microARN además de obtener el valor más alto de AUC ROC en la discriminación de CCU (SCC y ADC) vs mujeres sanas, también exhibe un importante valor para distinguir pacientes sanas infectadas con VPH de aquellas que no lo están. Esto demuestra su valor en la detección de la población en riesgo de infección por VPH y desarrollar en algunos casos CCU. Además, en el estudio de Park et al (2017) se identificó que miR-155 y miR-21 predicen el riesgo para desarrollar CCU, ya que miR-155 mostró un riesgo de 27.9 veces para CCU VPH-HR positivo, mientras que miR-21 y miR-155 fueron predictores de 7 y 10.3 veces para riesgo de CCU VPH-HR negativo, respectivamente.

En conjunto estos resultados, indican el valor diagnóstico que exhiben los microARNs al clasificar satisfactoriamente pacientes con CCU vs mujeres sanas, además de diferenciar pacientes con CCU vs pacientes CIN y de distinguir personas VPH positivas de VPH negativas utilizando para ello muestras de tejido cervical o suero sanguíneo.

**Tabla 2.** *microARNs identificados como biomarcadores de diagnósticos de CCU según AUC ROC*

Autores	microARN		Muestra	Resultados
	+	-		
Lee et al., 2014	miR-194-5p	miR-34b-5p	24 tejidos cancerosos (MDA, edades 30 – 59 años, estadios I - IV) y 11 tejidos endocervicales proliferativos normales (NE)	miR-34b-5p + miR-194-5p, discriminan pacientes con MDA vs pacientes con NE (AUC ROC: 1.000, sensibilidad y especificidad del 100 %).

Zhang et al., 2015	miR-16-2 miR-497	miR-195 miR-2861	184 sueros cancerosos (SCC y ADC, media de 46 años, estadios I - III), 186 sueros CIN y 193 sueros sanos.	El panel miR-16-2 + miR-195 + miR-2861 + miR-497, discrimina pacientes con CCU vs sanos (AUC ROC: 0.849, sensibilidad del 73.1 % y especificidad del 88.4 %, IC del 95 % 0.813 – 0.886, $p < 0.001$ ), pacientes con CCU vs pacientes CIN (1 - 3) (AUC ROC: 0.829, sensibilidad y especificidad del 71.4 % y 67.2 %, IC del 95 % 0.794 – 0.865, $p < 0.001$ ).
Park et al., 2017	miR-9 miR-21 miR-155		52 tejidos cancerosos (SCC y ADC, edades $< y >$ a 50 años) y 50 tejidos cervicales normales	miR-9, miR-21 y miR-155 combinado cada uno con el ensayo de ARNm de VPH E6/E7 para todos los casos de CCU (positivos y negativos para VPH-HR) produjeron un AUC ROC de 0.8135 (IC del 95 % 0.7257 – 0.9013), 0.8215 (IC del 95 % 0.7349 – 0.9082) y 0.8935 (IC del 95 % 0.8243 – 0.9626), respectivamente (todos $p < 0.0001$ ). miR-155 mostró un riesgo de 27.9 veces para CCU VPH-HR positivo (IC del 95 % 5.0 - 155.7, $p < 0.0001$ ). Mientras que miR-21 y miR-155 fueron predictores de riesgo 7 y 10.3 veces para CCU VPH-HR negativo ( $p = 0.024$ , $p = 0.017$ , respectivamente).
Du et al., 2020	miR-29a miR-25 miR-486-5p		140 sueros cancerosos (SCC, edades $< y >$ a 45 años, estadio I – II) y 140 sueros sanos.	El panel miR-486-5p + miR-25 + miR-29a y SCC-Ag logró una sensibilidad 88.6 % y especificidad del 92.9 % para la detección de CCU en etapas tempranas. Con una cohorte independiente se obtuvo una sensibilidad del 80 % y especificidad del 96.7 %.
Zheng et al., 2020		miR-638	40 suero cancerosos (SCC, edades 25 – 70 años, estadios Ib - IIb), 40 sueros CIN y 40 sueros sanos.	El conjunto de miR-638 + SCC-Ag, mostró un valor de AUC ROC de 0.956, sensibilidad y especificidad del 94.87 % y 80 %.
Qiu et al., 2020	miR-21	miR-125b miR-370	112 sueros cancerosos (SCC y ADC, edades $< y >$ a 50 años, estadios I - IIa), 45 sueros CIN y 90 sueros sanos.	La combinación de miR-21 + miR-125b + miR-370 obtuvo un valor de AUC ROC de 0.912 y 0.897 en la discriminación de pacientes con CCU vs sanos y pacientes con CCU vs pacientes CIN (1 - 3), respectivamente.



Ruan et al., 2020	miR-21	miR-124	68 sueros cancerosos (SCC y ADC, edades 45 – 59 años, estadios I - IV) y 57 sueros sanos.	miR-21 discrimina pacientes con CCU vs sanos con un AUC ROC de 0.723 (IC del 95 % 0.631 – 0.815, valor de corte de 3.855 para una especificidad del 58.82 % y sensibilidad del 91.23 %). miR-124 con un valor de AUC ROC de 0.766 (IC 95 % 0.677 – 0.856, valor de corte de 1.67 para una especificidad de 94,12 % y sensibilidad de 57,89 %).
Cui et al., 2022	miR-3653		136 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, media de 50 años, estadios I - IV) y adyacente. Además, en 101 tejidos sanos.	miR-3653 discrimina pacientes con CCU vs sanos con AUC ROC de 0.915, valor de corte de 3.445 para una sensibilidad de 80.9 % y especificidad de 91.1 %. Además, discrimina pacientes sanos VPH negativos de VPH positivos con AUC ROC de 0.860, valor de corte de 2.390 para una sensibilidad de 76.9 % y especificidad de 80.5 %.

+: regulación positiva, -: regulación negativa, AUC ROC: área bajo la curva ROC (ROC: curva de característica operativa del receptor), SCC: carcinoma escamoso de cuello uterino, ADC: Adenocarcinoma de cuello uterino, MDA: adenocarcinoma de desviación mínima, CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

Por otra parte, se identificaron 12 microARNs con valor pronóstico (**tabla 3**), siete de los cuales, se regularon al alza en muestras de pacientes con CCU en comparación con sus contrapartes sanas (miR-124, miR-205, miR-494, miR-106a, miR-9, miR-425-5p y miR-3653), mientras que cinco microARNs se regularon a la baja (miR-126, miR-1297, miR-145, miR-1254 y miR-599). La mayoría de los estudios utilizaron tejidos cervicales cancerosos y tejidos adyacentes como muestras sanas para determinar los niveles de miARNs. Tanto los microARNs regulados al alza como aquellos regulados a la baja se asociaron significativamente con características clinicopatológicas de mal pronóstico en pacientes con CCU, destacando la metástasis en los ganglios linfáticos y el estadio FIGO avanzado (FIGO es un acrónimo de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia que describe cuatro estadios del cáncer de cuello uterino). Todos los estudios dividieron a las pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión, un grupo de alta y otro de baja expresión con el fin de realizar los análisis de supervivencia, los resultados indicaron que los pacientes en el grupo de alta expresión de miR-124, miR-205, miR-494, miR-106a, miR-9, miR-425-5p y miR-3653 y pacientes en el grupo de baja expresión de miR-126, miR-1297, miR-145, miR-1254 y miR-599 tienden a supervivencias generalmente a 5 años más bajas o reducidas comparadas al grupo de baja y alta expresión, respectivamente. La mayoría de los estudios evaluaron la supervivencia general o global (SG) de

las pacientes con CCU, Yang et al (2015), evaluaron, además de la SG, la supervivencia libre de progresión (SLP), Zhou et al (2018), la supervivencia libre recurrencia (SLR) y Sun et al (2017), la supervivencia libre de la enfermedad (SLE), revelando resultados similares (supervivencias bajas o cortas). Por análisis multivariado de Cox, una herramienta estadística valiosa para analizar la supervivencia en presencia de múltiples factores de riesgo, se determinó que los 12 microARNs, son factores de mal pronóstico que se asocian independientemente con la supervivencia (SG, SLP, SLR) de las pacientes con CCU. Estos resultados indican que expresiones altas de miR-124, miR-205, miR-494, miR-106a, miR-9, miR-425-5p, miR-3653 y expresiones bajas miR-126, miR-1297, miR-145, miR-1254 y miR-599 se asocian a un mal pronóstico de las pacientes de CCU en términos de sobrevida y que su medición en muestras de tejido o suero son útiles para la predicción del pronóstico.

**Tabla 3.** *microARNs identificados como biomarcadores de pronóstico de CCU.*

Autores	microARN		Muestra	Resultados
	+	-		
Shen et al., 2013	miR-124		126 pares de tejido canceroso (SCC, edades 26 – 68 años) y adyacente (> 3 cm).	Asociación significativa con el estadio FIGO avanzado (IIb - IIIa) (p = 0.02), metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.008), tumores menos diferenciados (p = 0.03), invasión vascular (p = 0.01) e infección por VPH (p= 0.02). Pacientes en el grupo de alta expresión de miR-124 tienden a una SG a 4.3 años más corta que aquellos en el grupo de baja expresión de miR-124 (p < 0.001). miR-124 es un marcador pronóstico independiente que predice una mala SG en pacientes con CCU (riesgo relativo (RR): 6.8, p = 0.009).
Yang et al., 2014		miR-126	133 pares de tejido canceroso (SCC, edades > y < a 65 años) y adyacente.	Asociación significativa con la invasión linfática (p = 0.002), el estadio FIGO avanzado (III - IV) (p = 0.009) y el grado histológico pobre (p = 0.005). Pacientes en el grupo de baja expresión de miR-126 tienden a una SG a 5 años más corta (45.7 %) comparado al grupo de alta expresión de miR-126 (70.9 %) (p = 0.002). miR-126 se asocia independientemente con una mala SG de las pacientes con CCU (RR: 3.97, p = 0.003).
Ma et al., 2014	miR-205		60 sueros cancerosos (SCC,	Asociación significativa con el estadio FIGO avanzado (IIb - IIIa) (p = 0,001), metástasis en los ganglios linfáticos (p =

		edades 34 – 71 años) y 60 sueros sanos. 60 pares de tejido canceroso (SCC) y adyacente (> 2 cm).	0.015) y en tumores menos diferenciados (p = 0.009). Pacientes en el grupo alta expresión sérica de miR-205 tienden a una SG a 5 años más corta (16.67 %) que aquellos en el grupo de baja expresión de miR-205 (53.33 %) (p = 0.003). miR-205 es un marcador pronóstico independiente que predice una mala SG de pacientes con CCU (RR: 3.011, p = 0.009).
Yang et al., 2015	miR-494	89 pares de tejido canceroso (edades > y < a 35 años) y adyacente.	Asociación significativa con el estadio FIGO avanzado (> Ib) (p = 0.026), la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.27) y la invasión del estroma profundo (p = 0.045). Pacientes en el grupo de alta expresión de miR-494 tienden a una SG y SLP a 5 años más corta en comparación con el grupo de baja expresión de miR-494 (p = 0.0104 y p = 0.0123, respectivamente). miR-494 es un biomarcador de pronóstico independiente de mala SG y SLP (razón de riesgo (HR) de 3.279, IC del 95 % 1.177 – 5.192, p = 0.013 y HR de 4.614, IC del 95 % 2.895 – 10.321, p < 0.001, respectivamente).
Wang et al., 2017	miR-1297	117 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, edades > y < 45 años) y adyacente.	Asociación significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.008) y la invasión del espacio linfovascular (p = 0.005). Pacientes en el grupo de baja expresión de miR-1297 tienden a una SG a 5 años más corta, comparado al grupo de alta expresión de miR-1297 (p = 0.0002). miR-1297 es un factor pronóstico independiente que predice una mala SG en pacientes con CCU (HR de 3.854, IC del 95 % 1.527 – 9.485, p = 0.0007).
Li et al., 2017	miR-106a	135 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, edades > y < a 45 años) y adyacente.	Asociación significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.007), la invasión del espacio linfovascular (p = 0.001) y estadio FIGO avanzado (> II) (p = 0.038). Pacientes en el grupo de alta expresión de miR106a tienden a una SG a 5 años más baja que aquellos en el grupo de baja expresión de miR-106a (p = 0.0001). miR-106a es un factor pronóstico independiente para predecir una mala SG en pacientes con CCU (HR de 3.982, IC del 95 % 1.382 – 10.237, p = 0.009).

Azizmohammadi et al., 2017	miR-9	miR-145	35 pares de tejido canceroso (edades 26 – 80 años) y adyacente.	Asociación significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.017 para miR-9 y p = 0.02 para miR-145), la invasión vascular (p = 0.011 para miR-9 y p = 0.026 para miR-145) y estadio FIGO avanzado (IIIa) (p = 0.002 para miR-9 y p = 0.007 para miR-145). Pacientes en el grupo de alta y baja expresión de miR-9 y miR-145 tienden a una SG a 5 años más baja en contraste con el grupo de baja y alta expresión de miR-9 y miR-145 (p < 0.001). miR-9 y miR-145 son factores pronósticos independientes para predecir una mala SG en pacientes con CCU (HR de 2.735, IC del 95 % 1.248 – 7.192, p = 0.023 para miR-9 y HR de 2.62, IC del 95 % 1.134 – 6.362, p = 0.031 para miR-145).
Sun et al., 2017	miR-425-5p		35 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, edades > y < 60 años) y adyacente. 40 sueros cancerosos (SCC y ADC), 32 sueros sanos y 13 sueros CIN	Asociación significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.0107 en tejido), (p = 0.0037 en suero) y el estadio avanzado (IV) (p = 0.0003 en tejido) y (p = 0.0003 en suero). Pacientes en el grupo de alta expresión sérica de miR-425-5p tienden a un SG deficiente con una mediana de supervivencia de 22 meses (rango de 3 – 45 meses) (p = 0.0571). El 72.8 % de pacientes en el grupo de alta expresión de miR-425-5p habían muerto mientras que el 40.8% murieron en el grupo de baja expresión de miR-425-5p. Además, pacientes en el grupo de alta expresión sérica de miR-425-5p tienden a un SLE corta con una mediana de supervivencia de 35 meses (rango, 2 – 60 meses). Las tasas de mortalidad fueron del 80.9 % y 45.6 % para el grupo de alta y baja expresión sérica de miR-425-5p respectivamente (p = 0.0046). miR-425-5p es un factor pronóstico independiente que predice una mala SG en pacientes con CCU (HR de 1.9507, IC del 95 % 1.224 – 2.843, p = 0.025).
Zhou et al., 2018		miR-1254	181 pares de tejido canceroso (SCC y ADC edades > y < 65	Asociación significativa con el estadio FIGO avanzado (III –IV) (p = 0.002), metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.004) y la metástasis a distancia (p = 0.009). Pacientes en el grupo de baja expresión de miR-1254 tienden a una SLR

		años, estadios I - IV) y adyacente.	(p = 0.002) y una SG (p = 0.004) a los 5 años más corta en comparación al grupo de alta expresión de miR-1254. miR-1254 es un factor de mal pronóstico tanto para la SLR (HR de 3.774 IC del 95 % 1.673 – 6.562, p = 0.003) como para la SG en pacientes con CCU (HR de 3.032, IC del 95 % 1.238 – 5.022, p = 0.008).
Gong et al., 2022	miR-599	112 pares de tejido canceroso (edades > y < 50 años) y adyacente.	Asociación significativa con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.020) y el estadio FIGO avanzado (III) (p= 0.010). Pacientes en el grupo de baja expresión de miR-599 tienden a una SG a 5 años más baja en comparación con el grupo de alta expresión de miR-599 (p = 0.009). miR-599 es un factor de mal pronóstico independiente para predecir la SG los 5 años en pacientes con CCU (p = 0.020).
Cui et al., 2022	miR-3653	136 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, edades > y < 50 años) y adyacente, y en 101 tejidos sanos	Asociación significativa con la infección por VPH (p = 0.013), diámetro del tumor > 4cm (p = 0.036), estadio FIGO avanzado (III - IV) (p = 0.022) y metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.006). pacientes en el grupo de alta expresión de miR-3653 tienden una SG a 5 años más corta en comparación con el grupo de baja expresión (p < 0.001). miR-3653 se asocia de forma independiente con una mala SG de pacientes con CCU (HR de 2.447, IC del 95 % 1.293 – 4.629, p = 0.006).

+: regulación positiva, -: regulación negativa, SCC: carcinoma escamoso de cuello uterino, ADC: adenocarcinoma de cuello uterino, CIN: neoplasia intraepitelial cervical, SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SLR: supervivencia libre de recurrencia.

En la **tabla 4** se exhiben los resultados de tres estudios que evaluaron microARNs implicados en la progresión del CCU, en donde se identificaron tres microARNs (miR-494, miR-224 y miR-106a) involucrados, estos participaban en dicho cáncer como oncogenes ya que, a diferencia de sus contrapartes sanas, las muestras cancerosas mostraron niveles de expresión significativamente aumentadas. Resultados similares se determinaron cuando se midieron y compararon los niveles de expresión de miR-494 y miR-106a en células cancerosas humanas (Caski, HeLa, C33A y SiHA) vs células epiteliales cervicales normales. Estos resultados indicaron que miR-494, miR-224 y miR-106a desempeñan un papel oncogénico tanto en muestras clínicas como en ensayos celulares. Aunque en el estudio de Huang et al (2016), no se determinaron los

niveles de expresión de miR-224 en células cancerosas, más tarde, en los ensayos de ganancia de función mostraron que dicho microARN promueve la proliferación, migración e invasión de células cancerosas SiHa y Caski revelando así su papel en el desarrollo tumoral. Caski, HeLa, C33A y SiHa son líneas celulares cervicales tumorales que reciben su nombre de acuerdo a los nombres de las pacientes de las que fueron aisladas. Así, SiHa se deriva de un carcinoma de células escamosas que se obtuvo por cirugía de una paciente japonesa infectada con VPH-16, al igual que las células Caski derivadas de otra paciente. En caso de la línea celular HeLa se deriva de un adenocarcinoma de una paciente de raza negra infectada con VPH-18 mientras que C33A es proveniente de una paciente caucásica con carcinoma cervical VPH negativa (Salazar, 2015).

Por otro lado, cuando se inhibió miR-494 y por ende su función (Yang et al., 2014), la proliferación de células HeLa y C33A disminuyeron, además la sobreexpresión de inhibidores de miR-494 suprimió la proliferación celular al detener las células en fase G1 en el ciclo celular, para investigar más a fondo su papel en el ciclo celular, se analizaron si los niveles del inhibidor p21 y el regulador ciclina D1 eran regulados por miR-494, los resultados mostraron que los niveles de p21 aumentaron mientras que los niveles de ciclina D1 disminuyeron en células HeLa y C33A transfectadas con inhibidores de miR-494 en comparación con el control normal, estos datos respaldaron el hecho de que miR-494 tiene un papel fundamental en el crecimiento de células cancerosas.

Los resultados de ganancia y pérdida de función de miR-106a (Li et al., 2017) indicaron que sobreexpresado promueve la migración e invasión de células cancerosas C33A. En cambio, su subexpresión indicaron efectos contrarios. Cuando se evaluó el estado de expresión de TIMP2 un inhibidor de metaloproteinasas en las muestras de las pacientes, se encontraron niveles bajos en tejidos cancerosos en contraste con tejidos adyacentes sanos. Además, la expresión de TIMP2 en tal espécimen se correlacionó inversamente con los niveles de miR-106a, estos resultados sugirieron que TIMP2 es un objetivo de miR-106a. Además, la sobreexpresión de TIMP2 suprimió la migración e invasión de células cancerosas C33A y la expresión de las metaloproteinasas de matriz, MMP2 y MMP9, mientras que su subexpresión causó efectos contrarios. MMP2 y MMP9 se encontraron aumentados cuando se sobreexpresó miR-106a en células C33A y SiHa y su subexpresión al contrario disminuyeron sus niveles. Además, las pacientes en el grupo de alta expresión de miR-106a tenían niveles altos de MMP2 y MMP9 en comparación con el grupo de

baja expresión de miR-106a. Estos datos indicaron que TIMP2 suprime la expresión de MMP2 y MMP9 y que su regulación negativa mediada por miR-106a promueve la migración e invasión celular en el CCU y aumenta los niveles de las metaloproteinasas de matriz (MMP2 y MMP9).

Por otra parte, cuando se determinó que el ARNm diana de miR-494 era PTEN, se evaluó su estado de expresión en las muestras clínicas y en células cancerosas HeLa y C33A transfectadas con inhibidores de miR-494 cuyos resultados mostraron una disminución de PTEN en las muestras cancerosas en contraste con muestras sanas, correlacionándose inversamente con los niveles de miR-494. Con respecto a la expresión en células HeLa y C33A se mostró un aumento en la expresión de PTEN (Yang et al., 2014). Acciones similares se realizaron en el estudio de Huang et al (2016), cuando determinaron que RASSF8 es objetivo de miR-224, cuyos niveles disminuyeron en muestras cancerosas y en células SiHa y CaSki transfectadas con un mimético de miR-224. Además, la eliminación de RASSF8 en células SiHa y CasKi transfectadas con miR-224 mejoró la migración en invasión de estas células malignas.

Estos resultados describen como miR-494, miR-224 y miR-106a contribuyen al desarrollo del CCU al quedar demostrado que la regulación al alza de miR-494 promueve la proliferación de células cancerosas al interferir con la regulación del ciclo celular y la regulación de PTEN, mientras que niveles aumentados de miR-106a permite la migración e invasión de células malignas al regular negativamente a TIMP2 y aumentar los niveles de MMP2 y MMP9. miR-106a, por su parte promueve la proliferación celular y al regular a la baja la expresión de RASSF8 permite la migración e invasión de células cancerosas en el CCU. En resumen, miR-494, miR-224 y miR-106a actúan como oncogenes en el CCU y su regulación al alza contribuye a la proliferación, migración e invasión de células malignas.

**Tabla 4.** *microARNs identificados en el desarrollo de CCU.*

<b>Autores</b>	<b>miARN</b>	<b>Muestra</b>	<b>ARNm diana</b>	<b>Resultados</b>
Yang et al., 2014	miR-494	89 pares de tejido canceroso (edades > y < a 35 años) y adyacente. Células cancerosas humanas	PTEN	La expresión de miR-494 aumentó en células de cancerosas Caski, HeLa, C33A y SiHA, especialmente en HeLa y C33A en comparación con CECN ( $p < 0.05$ ). Asimismo, fue mayor en tejidos cancerosos que en tejidos adyacentes sanos ( $p < 0.05$ ), mientras que el ARNm de PTEN disminuyó en tejidos cancerosos comparado a los tejidos normales ( $p < 0.05$ ). El nivel de ARNm de PTEN en tejidos cancerosos se correlacionó

	(Caski, HeLa, C33A y SiHA) y células epiteliales cervicales normales (CECN)		<p>inversamente con la expresión de miR-494 (correlación de spearman <math>r = - 0.3285</math>, <math>p = 0.0017</math>).</p> <p>La inhibición de miR-494 disminuyó la tasa de crecimiento de células HeLa y C33A en comparación con el control normal (<math>p &lt; 0.05</math>), además la sobreexpresión de inhibidores de miR-494 disminuyó la proliferación celular al inducir la detención del ciclo celular en la etapa G1.</p> <p>La inhibición de miR-494 aumentó al inhibidor del ciclo celular p21 y disminuyó al regulador del ciclo celular ciclina D1 en células HeLa y C33A comparadas al control normal (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>El ARNm y proteína de PTEN aumentaron en células HeLa y C33A transfectadas con inhibidores de miR-494 en contraste con el control normal (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Por ensayos de luciferasa se determinó que miR-494 se dirige a la región no traducida (3' UTR) de PTEN en células Hela y C33A.</p>	
Huang et al., 2016	miR-224	126 tejidos cancerosos (SCC, edades $> y <$ a 35 años, estadios I – II) y en 68 tejidos sanos.	RASSF8	<p>La expresión de miR-224 aumentó en tejidos cancerosos en comparación con tejidos sanos (<math>p = 0.0025</math>). La transfección de un mimético de miR-224 mejoro la proliferación de células SiHa y Caski en comparación con el control negativo (<math>p &lt; 0.01</math>). Además, miR-224 sobreexpresado promueve la migración e invasión de células SiHa y CaSki (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>El ARNm y proteína de RASSF 8 disminuyeron en células SiHa y CaSki transfectadas con miR-224 mimético en comparación con células transfectadas con un control negativo de miARN (<math>p &lt; 0.01</math>). Además, el ARNm y proteína de RASSF8 disminuyeron en tejidos cancerosos en comparación con tejidos sanos (<math>p = 0.0018</math>). La eliminación de RASSF8 en células SiHa y CasKi transfectadas con miR-224 mejoró la capacidad migratoria e invasiva de ambas líneas celulares (<math>p &lt; 0.05</math>). Por ensayos de luciferasa se validó la unión de miR-224 a la región 3'UTR de RASSF8.</p>
Li et al., 2017	miR-106a	135 pares de tejido canceroso (SCC y ADC, edades $> y <$ a 45 años, estadios I-II) y adyacente.	TIMP2	<p>La expresión de miR-106a fue mayor en tejidos cancerosos que en los tejidos adyacentes (<math>p &lt; 0.01</math>). Además, aumentó en células cancerosas C33A (<math>p &lt; 0.05</math>), HeLa (<math>p &lt; 0.05</math>), CaSki (<math>p &lt; 0.01</math>) y SiHa (<math>p &lt; 0.01</math>), en contraste con CECN. La sobreexpresión de miR-106a en células C33A promueve la migración e invasión celular (<math>p &lt; 0.05</math>), mientras que la subexpresión redujo su migración e invasión en células SiHa (<math>p &lt; 0.05</math>).</p>



---

Células cancerosas humanas (C33A, Caski, HeLa y SiHA) y células epiteliales cervicales normales (CECN)

Además, la sobreexpresión en células C33A y SiHa aumentó la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP2 y MMP9) ( $p < 0.05$ ). Al contrario su subexpresión redujo la expresión de MMP2 y MMP9 ( $p < 0.05$ ). Los pacientes en el grupo de alta expresión de miR-106a tenían niveles altos de MMP2 y MMP9 en comparación con el grupo de baja expresión de miR-106a ( $p < 0.05$ ).

La sobreexpresión de miR-106a en células C33A suprimió la expresión del ARNm y la proteína de TIMP2 ( $p < 0.05$ ), mientras que su inhibición aumentó la expresión del ARNm y la proteína de TIMP2 en células SiHa ( $p < 0.05$ ). Los niveles de ARNm y proteína de TIMP2 fueron más bajos en el grupo de pacientes con alta expresión de miR-106a en comparación con el grupo de baja expresión ( $p < 0.05$ ). El nivel de ARNm de TIMP2 en tejidos cancerosos se correlacionó inversamente con la expresión de miR-106a ( $R^2 = 0.8078$ ,  $p < 0.0001$ ).

La sobreexpresión de TIMP2 inhibió la migración e invasión en células C33A con miR-106a, y suprimió la expresión de MMP2 y MMP9 ( $p < 0.05$ ). La eliminación de TIMP2 en células SiHa con miR-106a aumentó la migración e invasión celular ( $p < 0.05$ ) y promovió la expresión de MMP2 y MMP9.

---

PTEN: Fosfatasa y tensina homóloga, RASSF8: Ras miembro de familia de dominio de asociación 8, TIMP2: inhibidores de metaloproteinasas.

## 7 Discusión

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad tratable y curable cuando se detecta a tiempo (Gebrie, 2022). Desafortunadamente, cuando se diagnostica en etapas avanzadas los resultados clínicos son muy variados y difíciles de predecir (Park et al., 2019). Generalmente pacientes en estadios avanzados sufren de recurrencia, metástasis y reportan las peores tasas de supervivencia a 5 años (Park et al., 2019). Los VPH-HR son considerados los principales factores de riesgo para desarrollar el CCU. Sin embargo, con el progreso de la investigación, se ha encontrado que la infección por sí sola no puede causar la transformación maligna (Ruan et al., 2020), es más se han reportado casos de CCU sin infección previa de VPH-HR (Park et al., 2017). La razón principal de la alta tasa de mortalidad es su naturaleza asintomática e inespecífica en las primeras etapas (Du et al., 2020). Actualmente, el examen citológico se recomienda como técnica de detección de rutina para identificar la población con CCU de alto riesgo. No obstante, este examen tiene desventajas incluidos sitios limitados de muestreo en la zona de transición cervical y una alta tasa de falsos negativos (Zhang et al., 2015). Por otro lado, la evidencia patológica de células malignas se considera el estándar de oro en el diagnóstico de CCU, pero esto requiere de técnicas invasivas y resulta más efectivo para diagnosticar pacientes con desarrollo tumoral avanzado (Han et al., 2020).

En los últimos años, la relación entre los miARN y el cáncer ha sido objeto de una creciente investigación (Ma et al., 2014). Varios estudios han identificado microARNs cuyos niveles de expresión son significativamente diferentes en cánceres humanos, utilizando tanto el método de perfil global como evaluar determinados microARNs candidatos. La evidencia sugiere que los miARN tienen un potencial prometedor como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer (Ma et al., 2014). En esta revisión se identificaron 17 microARNs con capacidad para diferenciar pacientes con CCU vs pacientes sanas, según los análisis de las curvas ROC. Se encontró que la mayoría de los estudios evalúan su uso en forma de paneles conformados unos únicamente por miARN, u otros en conjunto con el antígeno relacionado con el carcinoma de células escamosas (SCC-Ag), demostrando así su utilidad en la detección del CCU al combinarse con otras moléculas. Sin embargo, aún existieron estudios que evalúan su utilidad individualmente y de hecho, miR-3653 mostró un valor de AUC ROC superior entre los estudios que evaluaron la discriminación de pacientes con SCC y ADC (estadios I-IV) vs pacientes sanas (AUC ROC: 0.915), además de una utilidad extra en la diferenciación de pacientes sanas infectadas con VPH de aquellas que no tienen infección. Los estudios que informaron el uso de paneles, hicieron

previamente la evaluación individual, descubriendo sensibilidades y especificidades no satisfactorias, razón por la cual decidieron agruparlos en forma conjunta (panel), arrojando valores de AUC ROC superiores. Esto sugiere que tanto la evaluación individual como en conjunto de miARNs resulta de utilidad para la distinción de pacientes con CCU vs mujeres sanas. Basado en el valor de AUC ROC, el estudio de Lee et al (2014) informó un panel compuesto por dos microARNs (miR-34b-5p + miR-194-5p) que exhibía una capacidad sobresaliente en la discriminación de pacientes con adenocarcinoma de desviación mínima (MDA) en estadios Ib-IV de personas con tejido endocervical proliferativo normal (AUC ROC de 1.000), con sensibilidad y especificidad del 100 % el cual fue el valor AUC ROC más alto encontrado en esta revisión. Al comparar ese valor con el de los otros estudios, se sospecha que el valor de AUC ROC pudo estar influido por el tamaño muestral ya que, en comparación con los demás estudios, este estudio incluyó el menor número de pacientes (n = 24), justificado por el hecho de que MDA, es un cáncer cervical raro y poco frecuente. Fue el único estudio que evaluó este tipo de cáncer cervical utilizando muestras de tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina (FFPE). MDA conocido también como adenoma maligno, es una variante del adenocarcinoma en que la mayoría de las células carecen de alteraciones citológicas malignas (Lee et al., 2014). Representa entre el 1-3 % de todos los adenocarcinomas y aunque es un tumor poco frecuente merece ser estudiado debido a que lesiones glandulares endocervicales no neoplásicas son similares y podrían conducir a confusión. Además, es muy difícil diagnosticar en muestras de biopsia por sacabocados (Lee et al., 2014). La identificación de este panel podría mejorar la detección de pacientes con MDA y ser utilizado como prueba complementaria en casos patológicamente complicados con características celulares morfológicamente ambiguas. Por otra parte, cuando se quiso identificar si dichos microARNs se encontraban en otros estudios, se observó que no habían sido reportados, posiblemente debido a que los demás estudios eligieron más casos de pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino (SCC) que pacientes con adenocarcinoma sugiriendo así que miR-34b-5p y miR-194-5p, son posiblemente específicos de tejido MDA o muestran diferentes patrones de expresión según los subtipos histológicos de tumores cervicales. En un estudio aparte se demostró que miR-34b-5p se regulaba al alza en tejidos de pacientes con SCC (Lin et al., 2017), mientras que en el estudio de Lee et al (2014), los niveles de expresión de miR-34b-5p fueron bajos sugiriendo que la expresión de miR-34b-5p es diferente y específica según el subtipo de CCU.

Entre los estudios que incluyeron para la evaluación de muestras de pacientes con SCC y ADC, se encontró que miR-3653 diferencia sobresalientemente tejidos de pacientes con CCU estadios I-IV de muestras de tejido de pacientes sanas con valor de AUC ROC superior en comparación con otros (0.915 frente a 0.849 del panel miR-16-2 + miR-195 + miR-2861 + miR-497 en el estudio de Zhang et al (2015), 0.8935 del panel miR-155 + VPH-HR E6/E7 con el mayor valor de AUC ROC en el estudio de Park et al (2017), 0.912 del panel miR-21 + miR-125b + miR-370 en el estudio de Qiu et al (2020) y 0.766 para miR-224 en estudio de Ruan et al (2020)). Esto puede sugerir que un miARN puede ser más específico y sensible que otros incluso si se encuentran combinados, cuya identificación sería valiosa para detectar el CCU. Económicamente, utilizar un solo miARN puede significar un bajo costo y funcionar como prueba complementaria en casos donde exista la incertidumbre en el diagnóstico.

Basados en valores de sensibilidad y especificidad, miR-3653 (S: 80.9 % y E: 91.1 %) y miR-34b-5p + miR-194-5p (S: 100 % y E: 100 %) (Lee et al., 2014) que utilizaron muestra de tejido tienen satisfactorios valores al igual que ambos paneles miR-486-5p + miR-25 + miR-29a + SCC-Ag (S: 88.6 % y E: 92.9 %) (Du et al., 2020) y miR-638 + SCC-Ag (S: 94.87 % y E: 80 %) (Zheng et al., 2020) en donde evaluaron únicamente sueros de pacientes con SCC. Esto hace pensar que medir la expresión de miARNs tanto en muestras de tejido como en suero sanguíneo resulta igual de útil para la diferenciación de pacientes con CCU vs pacientes sanas. Además, la mayoría de los estudios que evaluaron el valor diagnóstico de miARNs, utilizaron muestras de suero en su intento por encontrar enfoques no invasivos. Actualmente los microARNs circulantes son de gran interés para la detección temprana y el diagnóstico del cáncer debido a su estabilidad en el suero o plasma humano, especímenes que pueden ser extraídos por métodos no invasivos (Zheng et al., 2020). El antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag), es un biomarcador utilizado actualmente en la práctica clínica con valor predictivo para el diagnóstico del CCU, que a menudo aumenta en pacientes con SCC y se asocia con la recurrencia y el diagnóstico temprano, sin embargo, debido a que no es específico de órganos ni de malignidad, se ha limitado su uso (Zhang et al., 2015). Esta revisión reveló que los microARNs circulantes + SCC-Ag aumenta los valores de AUC ROC, lo que se traduce en un alza en el rendimiento para la detección del CCU, tal vez, la inclusión de SCC-Ag podría cubrir los puntos ciegos de los miARNs y mejorar la detección de pacientes con CCU.

Otro interesante hallazgo fue la utilidad de la combinación de miR-21 + miR-125b + miR-370 para discriminar sueros de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical en etapas 1-3 vs sueros de pacientes con CCU en estadios tempranos (I - IIa) con un valor de AUC ROC de 0.897 que corresponde a una discriminación excelente según Hoo et al (2017). Esto demuestra que los microARNs séricos tienen valor diagnóstico como valor para predecir el riesgo de desarrollar CCU, es más en el estudio de Park et al (2017) se demostró que miR-155 y miR-21 predicen el riesgo de desarrollar CCU tanto positivo como negativo para VPH-HR.

Por otro lado, se identificaron 12 microARNs asociados al pronóstico de pacientes con CCU. En donde se constató por análisis de supervivencia que pacientes con niveles altos de miR-224, miR-205, miR-494, miR-106a, miR-9, miR-425-5p, miR-3653 y niveles bajos de miR-126, miR-1297, miR-145, miR-1254 y miR-599, tienden a sobrevivir poco tiempo, generalmente a cinco años. Además, entre los estudios que notificaron las tasas de supervivencias, se puede analizar que pacientes en el grupo de alta expresión en suero de miR-205 tienden a sobrevivir menos (16.67 %) (Ma et al., 2014) comparado al grupo de pacientes con baja expresión de miR-126 (45.7 %) (Yang et al., 2014), este contraste puede indicar que existen microARNs mucho más agresivos que otros o que el nivel de expresión que más afecta la supervivencia de las pacientes con CCU son niveles altos de miARNs. Por otro lado, los análisis estadísticos determinaron que dichos microARNs son factores de mal pronóstico que por sí solos se asocian con la supervivencia de las pacientes. Estos hallazgos demuestran su utilidad para predecir el pronóstico de pacientes con CCU utilizando muestras de tejido o suero al exhibir niveles de expresión de microARNs alteradas. También, los resultados mostraron que los 12 microARNs estaban significativamente asociados con parámetros clinicopatológicos adversos o de mal pronóstico destacando el estadio FIGO avanzado y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, esto sugiere que su expresión anómala podría estar involucrada en la progresión del cáncer cervicouterino, es más como se verá más adelante, miR-494 y miR-106a con valor pronóstico también se encuentran involucrados en el desarrollo del CCU.

Por otra parte, se identificaron tres microARNs (miR-494, miR-224 y miR-106a) implicados en el desarrollo del CCU (Yang et al., 2015), (Huang et al., 2016), (Li et al., 2017). Los resultados revelaron que dichos microARNs tienen un papel promotor en la tumorigénesis del cáncer de cuello uterino, al mostrar expresiones significativamente más altas en tejidos cancerosos

en comparación con tejidos normales y suprimir la expresión de sus ARNm dianas que resultaron ser supresores de tumores, hallazgos similares respaldaron tales niveles de expresión cuando se midieron la expresión de miR-494 y miR106a en células cancerosas humanas (Caski, HeLa, C33A y SiHA) vs células epiteliales cervicales normales. Además, miR-494, miR-224 y miR-106a al regular negativamente la expresión de sus ARNm objetivos PTEN, RASSF8 y TIMP2, respectivamente, contribuyen con la progresión del CCU ya que tales ARNm son genes cuyos productos son supresores de tumores implicados en la regulación del crecimiento y migración celular.

La fosfatasa y el homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10q23 (PTEN) es un importante supresor tumoral descubierto en 1997, que a menudo se pierde en los tumores (Chen et al., 2018). La proteína codificada por PTEN regula el crecimiento y supervivencia celular, y según varios estudios, establecieron que PTEN es un principal regulador negativo de la vía de señalización de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K/AKT), la cual parece estar involucrada en la carcinogénesis cervical ya que se ha informado que se encuentra activa en más del 90 % de los tipos de cánceres cervicouterinos (Yang et al., 2015). Su disfunción o hiperactivación se ha asociado con diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, el cual se ha propuesto como blanco terapéutico para frenar el crecimiento descontrolado de las células cancerosas (Chen et al., 2018). Según los resultados, miR-494 tiene una notoria participación en la proliferación celular pues la favorece probablemente al suprimir PTEN y por lo tanto su función, contribuyendo así con el desarrollo del CCU. Además, los niveles de miR-494 fueron mucho más altas en muestras de pacientes con metástasis y recurrencia, lo que sugiere una correlación directa, ya que conforme progresa el cáncer, aumentan los niveles de miR-494 (Yang et al., 2015).

miR-224, por su parte tiene una participación triple ya que promueve la proliferación, migración e invasión celular al unirse y suprimir a RASSF8, por lo que miR-224 tiene un papel mucho más completo y agresivo en el CCU. miR-224 se encuentra en el cromosoma X y su expresión anómala se encuentra asociada a diferentes tumores humanos incluidos el cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de pulmón entre otros (Huang et al., 2016). RASFF es una familia que comprende diez proteínas, potencialmente supresores de tumores, todos ellos se caracterizan por la inclusión de un dominio Ra en su grupo carboxilo terminal (Huang et al., 2016), tales proteínas regulan diferentes actividades celulares como la muerte y proliferación celular, la

estabilidad de los microtúbulos, metilación de promotores y respuesta ante la hipoxia celular (Huang et al., 2016). RASSF8 se ha descrito como un importante supresor de cáncer de pulmón, en el CCU sus niveles se encontraron disminuidos y su eliminación causó una mejor capacidad migratoria e invasiva de células cancerosas, esto sugiere que RASSF8 y su expresión es fundamental para evitar el desarrollo y metástasis tumoral, podría ser un blanco terapéutico. miR-106a al igual que miR-224 promueve la migración e invasión celular al suprimir a TIMP2 un inhibidor de metaloproteinasas y favorecer la expresión de estas. Se encontraron niveles más altos de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9) en pacientes con alta expresión de miR-106a, dichas metaloproteinasas degradan la matriz extracelular y permite la invasión y metástasis de las células cancerosas al favorecer su migración (Li et al., 2017).

Por tanto, miR-494, miR-224 y miR-106a desempeñan un papel crucial en la progresión del cáncer cervical al regular negativamente la expresión de genes supresores de tumores relacionados con el control de la proliferación, migración e invasión celular (Yang et al., 2015; Huang et al., 2016; Li et al., 2017). Estos hallazgos podrían sentar las bases para futuras investigaciones que exploren el uso de estos microARNs como biomarcadores de progresión del cáncer cervical.

En esta revisión sistemática, se han identificado algunas limitaciones, una de ellas es que una considerable cantidad de estudios útiles requerían pago previo para su acceso. Otra limitante fue la falta de estudios que incluyan poblaciones representativas de otros lugares ya que en su mayoría fueron participantes de China. Esto puede generar una falta de representatividad de la muestra de análisis. Así mismo, los estudios incluyeron un tamaño muestral pequeño. En los estudios que evaluaron la utilidad pronóstica de miARNs la mayoría no reportaron las tasas de supervivencia, esto puede provocar una limitada interpretación. Además, existieron pocos estudios que evaluaron los miARNs involucrados en el desarrollo del CCU. A pesar de estas limitaciones, la presente revisión sistemática proporciona información importante al identificar miARNs con valor diagnóstico, pronóstico y útiles para el seguimiento de la progresión de cánceres cervicouterinos que quizá en un futuro podría ser de apoyo en la práctica clínica.

## 8 Conclusiones

En esta revisión se identificaron 17 microARNs con valor diagnóstico (miR-194-5p, miR-497, miR-16-2, miR-9, miR-21, miR-155, miR-29a, miR-25, miR-486-5p, miR-3653, miR-34b-5p, miR-195, miR-2861, miR-638, miR-125b, miR-370 y miR-124). De los cuales, el panel miR-34b-5p + miR-194-5p tiene una capacidad sobresaliente para diferenciar tejidos de pacientes con adenocarcinoma de desviación mínima de tejidos sanos con un AUC ROC de 1.000. miR-3653 por su parte obtuvo un valor de AUC ROC de 0.915 en la discriminación de pacientes con tejidos cervicales de pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino o con adenocarcinoma estadios I-IV vs tejidos sanos. Además, los paneles séricos miR-486-5p + miR-25 + miR-29a + SCC-Ag y miR-638 + SCC-Ag tienen valores de sensibilidad y especificidad satisfactorios para detectar pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino en etapas tempranas I-II.

Se identificaron 12 microARNs con utilidad para predecir el pronóstico de pacientes con CCU, niveles altos de miR-224, miR-205, miR-494, miR-106a, miR-9, miR-425-5p y miR-3653 se asocian a un mal pronóstico ya que las pacientes tienden a sobrevivir menos generalmente a 5 años, al igual que bajos niveles de miR-126, miR-1297, miR-145, miR-1254 y miR-599. Estadísticamente se identificaron como factores de mal pronóstico que afectan independiente la supervivencia de pacientes con CCU. Además, dichos niveles de microARNs se asociaron significativamente con características clinicopatológicas de mal pronóstico, destacando la metástasis en ganglios linfáticos y el estadio FIGO avanzado.

Se describieron tres microARNs involucrados en la progresión de CCU, miR-494, miR-224 y miR-106a, los cuales actuaron como promotores de tumores al suprimir la expresión de sus ARNm objetivos PTEN, RASSF8 y TIMP2 respectivamente. Estos últimos actuaron como supresores de tumores y su represión desencadenaban cambios malignos en las células cervicales, ya que miR-494 promovía la proliferación celular al reprimir a PTEN, miR-106a producía la migración e invasión de células cancerosas al regular a la baja a TIMP2, mientras que miR-224 fomentaba todo lo anterior, es decir la proliferación, migración e invasión de células malignas al suprimir a RASSF8.



## 9 Recomendaciones

Debido a que en la mayoría de estudios participaron habitantes de China, sería útil que las próximas investigaciones incluyan otras poblaciones con un tamaño muestral más grande.

Dado que, la mayoría de estudios que evaluaron microARNs con utilidad pronóstica no indicaron las tasas supervivencia de las pacientes, sería importante que los próximos estudios incluyan dichos datos para realizar un análisis más profundo.

Se necesitan más estudios para validar los paneles o microARNs propuestos para así determinar su capacidad en la detección de CCU en una población multicéntrica.

De modo que, no se encontraron más estudios que evaluaran microARNs involucrados en la progresión del CCU, sería importante que las próximas investigaciones estudien los mecanismos moleculares por los cuales dichos microARNs participan en el desarrollo tumoral, para ello es necesario estudios adicionales con el objetivo identificar en el mejor de los casos cuantos microARNs contribuyen a la progresión del CCU, para así aplicar estrategias terapéuticas que contrarresten sus efectos.

## 10 Bibliografía

- Aguilar, D., Viteri, S., Henríquez, R., y Dávila, G. (2022). *Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020*. Metro Ciencia, 30(2), 10–17.  
<https://doi.org/10.47464/metrociencia/vol30/2/2022/10-17>
- Arévalo, A., Arévalo, D., y Villarroel Subieta, C. (2017). *El cáncer de cuello uterino*. Revista Médica La Paz, 23, 45–56.  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582017000200009](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000200009)
- Azizmohammadi, S., Safari, A., Azizmohammadi, S., Kaghazian, M., Sadrkhanlo, M., Yahaghi, E., Farshgar, R., y Seifoleslami, M. (2017). *Identificación molecular del nivel de expresión de miR-145 y miR-9 como biomarcadores pronósticos para la detección de cáncer de cuello uterino en etapa temprana*. QJM, 110(1), 11–15.  
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw101>
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., y Sankaranarayanan, R. (2021). *Cáncer de cuello uterino: actualización 2021*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 155(1), 28–44.  
<https://doi.org/10.1002/IJGO.13865>
- Bruni, L., Roura, E., Bruni, L., Serrano, B., Roura, E., Alemany, L., Cowan, M., Herrero, R., Poljak, M., Murillo, R., Broutet, N., Riley, L. M., y San Jose, S. (2022). *Programas de detección del cáncer de cuello uterino y estimaciones de cobertura específicas por edad para 202 países y territorios de todo el mundo: revisión y análisis sintético*. Articles Lancet Glob Health. [www.thelancet.com/](http://www.thelancet.com/)
- Causin, L., Freitas, A., Filho, H., Dos Reis, R., Reis, M., y Marques, M. M. C. (2021). *Una revisión sistemática de microarns involucrados en la progresión del cáncer de cuello uterino*. Cells, 10(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/CELLS10030668>
- Chen, Y., Chen, J., He, L., y Stiles, B. L. (2018). *PTEN: supresor tumoral y regulador metabólico*. Frontiers in Endocrinology (9). <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>
- Cui, H., Zhang, B., Ruan, M., Fang, C., Li, N., Sun, X., Qi, J., Zuo, R., Zhang, S., y Rong, J. (2022). *La sobreexpresión de miR-3653 está asociada con la infección por VPH y sirve*

- como biomarcador en pacientes con cáncer de cuello uterino*. International Journal of Women's Health, 14, 1037–1045. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S357140>
- Dai, S., Lu, Y., Long, Y., Lai, Y., Du, P., Ding, N., y Yao, D. (2016). *Valor pronóstico de los microARN en el carcinoma de cuello uterino: una revisión sistemática y un metanálisis*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9294>.
- De Guglielmo, Z., y Rodríguez, A. (2016). *Marcadores para el cribado del cáncer cervical*. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 76(3), 284–294. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322016000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Diario Crónica. (2023). *Cáncer de cérvix con alta incidencia en Loja*. <https://cronica.com.ec/2023/03/30/cancer-de-cervix-con-alta-incidencia-en-loja/>
- Du, S., Zhao, Y., Lv, C., Wei, M., Gao, Z., y Meng, X. (2020). *Aplicación de proteínas séricas y microARN como biomarcadores novedosos para la detección del cáncer de cuello uterino en etapa temprana*. Scientific Reports, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65850-z>
- Farzanehpour, M., Mozhgani, H., Jalilvand, S., Faghihloo, E., Akhavan, S., Salimi, V., & Azad, M. (2019). *MiRNAs séricos y tisulares: potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de cérvix*. Virology Journal, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1220-y>
- García, J., Quinde, V., Bucaram, R., y Sánchez Giler, S. (2021). *Situación epidemiológica del cáncer cervicouterino en el Ecuador. 2020*. Revista Venezolana de Oncología, 33. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>
- Gebrie, A. (2022). *El papel en la progresión de la enfermedad, así como el valor diagnóstico y pronóstico del microARN-21 en pacientes con cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática y un metanálisis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268480>
- George, P., Decastro, J., y Heng, B. (2014). *La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas que comparan bevacizumab intravítreo y alternativas para la degeneración macular neovascular relacionada con la edad. Una revisión sistemática de revisiones*. Indian Journal of Ophthalmology, 62(7), 761–767. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.138615>

- Gong, Y., Li, W., y Liu, Y. (2022). *La regulación a la baja de miR-599 predice un mal resultado en pacientes con cáncer de cuello uterino y promueve la progresión del cáncer de cuello uterino*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 61(2), 249–254.  
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.11.010>
- Han, S., Kim, J., Han, H., Yun, J., Kim, K., Yang, Y., Kim, B., y Park, S. M. (2020). *MiR-30d-5p y miR-92a-3p extracelulares circulantes*. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International, 19(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/J.HBPD.2019.10.009>
- He, Y., Lin, J., Ding, Y., Liu, G., Luo, Y., Huang, M., Xu, C., Kim, T. K., Etheridge, A., Lin, M., Kong, D., y Wang, K. (2016). *Un estudio sistemático sobre microARN desregulados en el desarrollo del cáncer de cuello uterino*. International Journal of Cancer, 138(6), 1312–1327. <https://doi.org/10.1002/IJC.29618>
- Hoo, H., Candlish, J., y Teare, D. (2017). *Qué es la curva ROC*. Emergency Medicine Journal, 34(6), 357–359. <https://doi.org/10.1136/emered-2017-206735>
- Ho, B., Clark, M., y Le, T. (2022). *Diagnóstico y terapia basados en microARN*. International Journal of Molecular Sciences. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
- Huang, Y., Li, Y., Wang, F., Lv, W., Xie, X., y Cheng, X. (2016). *El miR-224 sobreexpresado promueve la progresión del cáncer de cuello uterino a través de la orientación RASSF8*. PLoS ONE, 11(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162378>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2022). *¿Qué es el cáncer de cuello uterino?* NIH.  
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino>
- Jiang, Y., Hu, Z., Zuo, Z., Li, Y., Pu, F., Wang, B., Tang, Y., Guo, Y., y Tao, H. (2020). *Identificación de microARN circulantes como un biomarcador de diagnóstico prometedor para la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer temprano: un metanálisis*. BioMed Research International, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4947381>
- Lee, H., Kim, R., Cho, H., Hong, R., Jeong, H., Kwon, Y., Park, H., Kim, H., Kim, I., Yoon, K., Suh, S., Min, O., Choi, J., Park, Y., Yoo, W., Lee, S., Lee, J., Lee, S., y Lee, Y. (2014). *Perfil de expresión de microARN y expresión de Notch1 y Notch2 en adenocarcinoma de*

- cuello uterino con desviación mínima*. World Journal of Surgical Oncology, 12(1).  
<https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-334>
- Lin, W., Feng, M., Chen, G., Zhou, Z., Li, J., y Ye, Y. (2017). *Caracterización del perfil de microARN en el carcinoma de células escamosas de cuello uterino en etapa temprana mediante secuenciación de próxima generación*. Oncology Reports, 37(3), 1477–1486.  
<https://doi.org/10.3892/or.2017.5372>
- Liu, S., Song, L., Yao, H., Zhang, L., Xu, D., Li, Q., y Li, Y. (2018). *La expresión conservada de miR-361-3p es un indicador pronóstico independiente de supervivencia favorable en el cáncer de cuello uterino*. Disease Markers. <https://doi.org/10.1155/2018/8949606>
- Li, X., Zhou, Q., Tao, L., y Yu, C. (2017). *MicroRNA -106a promueve la migración e invasión celular al dirigirse al inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 2 en el cáncer de cuello uterino*. Oncology Reports, 38(3), 1774–1782.  
<https://doi.org/10.3892/or.2017.5832>
- Lu, T. X., y Rothenberg, M. E. (2017). *MicroARN*. J Allergy Clin Immunol, 1202–1207.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- Ma, Q., Wan, G., Wang, S., Yang, W., Zhang, J., y Yao, X. (2014). *MicroARN-205 en suero como nuevo biomarcador para pacientes con cáncer de cuello uterino*. Cancer Cell International, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-014-0081-0>
- Mohr, M., y Mott, L. (2015). *Descripción general de la biología de microARN*. Seminars in Liver Disease, 35(1), 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K., y Mu P. (2020). *Capítulo 7: Revisiones sistemáticas de etiología y riesgo*. JBI Manual for Evidence Synthesis. <https://doi.org/10.46658/JPBIMES-20-08>
- Nascimento, G., Gally, B., Borges, F., Campos, G., y Kaneto, M. (2022). *Revisión sistemática de MICRORNAS circulantes como biomarcadores de carcinogénesis cervical*. BMC Cancer, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09936-z>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Cáncer cervicouterino*. OMS.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., y Elmagarmid, A. (2016). *Rayyan: una aplicación web y móvil para revisiones sistemáticas*. *Systematic Reviews*, 5(1), 1–10.  
<https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4/FIGURES/6>
- Padilla, P., Santaballa, A., y Domingo del Pozo, S. (2019). *Ginecología oncológica: manual práctico*. Panamericana.  
[https://aula.campuspanamericana.com/\\_Cursos/Curso01213/Temario/M%C3%B3dulo%203/Tema%203/MODULO%203%20TEMA%203%20corregido.pdf](https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01213/Temario/M%C3%B3dulo%203/Tema%203/MODULO%203%20TEMA%203%20corregido.pdf)
- Page, J., McKenzie, E., Bossuyt, M., Boutron, I., Hoffmann, C., Mulrow, D., Shamseer, L., Tetzlaff, M., Akl, A., Brennan, E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, M., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, W., Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pang, H., y Yue, X. (2017). *MiR-205 sirve como factor de pronóstico y suprime la proliferación y la invasión al dirigirse al receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina en el cáncer de cuello uterino humano*. *Tumor Biology*, 39(6).  
<https://doi.org/10.1177/1010428317701308>
- Park, S., Eom, K., Kim, J., Bang, H., Wang, H. young, Ahn, S., Kim, G., Jang, H., Kim, S., Lee, D., Park, K. H., y Lee, H. (2017). *MiR -9, miR -21 y miR -155 como biomarcadores potenciales para el cáncer de cuello uterino positivo y negativo para VPH*. *BMC Cancer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3642-5>
- Park, S., Kim, J., Eom, K., Oh, S., Kim, S., Kim, G., Ahn, S., Park, K. H., Chung, D., y Lee, H. (2019). *La sobreexpresión de microARN-944 es un biomarcador de mal pronóstico del cáncer de cuello uterino avanzado*. *BMC Cancer*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5620-6>
- Qiu, H., Liang, D., Liu, L., Xiang, Q., Yi, Z., y Ji, Y. (2020). *Una nueva firma basada en miARN circulante para el diagnóstico y la predicción del pronóstico del cáncer de cuello uterino en etapa temprana*. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 19.  
<https://doi.org/10.1177/1533033820970667>

- Rajaram, S., y Gupta, B. (2021). *Detección del cáncer de cuello uterino: opciones y dilemas*. Indian Journal of Medical Research. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_857\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_857_20)
- Ravegnini, G., Gorini, F., Dondi, G., Tesei, M., De Crescenzo, E., Morganti, A. G., Hrelia, P., De Iaco, P., Angelini, S., y Perrone, A. M. (2022). *Papel emergente de los microARN en la respuesta terapéutica en el cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática*. *Frontiers in Oncology*, 12, 2059. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.847974/BIBTEX>
- Ruan, F., Wang, Y. F., y Chai, Y. (2020). *Valores diagnósticos de miR-21, miR-124 y M-CSF en pacientes con cáncer de cuello uterino temprano*. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 19. <https://doi.org/10.1177/1533033820914983>
- Salazar, J. (2015). *Identificación del patrón de expresión diferencial de microARNs en células SiHa, HeLa y C-33A*. <https://catalogoinsp.mx/files/tes/052827.pdf>
- Sánchez, M., Calva, K., y Carrión, X. (2022). *Papanicolaou, resultados anormales en el Hospital General Isidro Ayora de Loja-Ecuador*. *Sapienza: Revista Internacional de Estudios Interdisciplinarios*. <https://doi.org/10.51798/sijis.v3i5.442>
- Santos, R., y Püschel, A. (2018). *El enfoque del Instituto Joanna Briggs para las revisiones sistemáticas*. *Revista latino-americana de enfermagem*, 36, 3074. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2885.3074>
- Sgarbossa, N., Cobaisse, M. I., Cianciulli, G. G., Bracchiglione, J., y Franco, J. V. A. (2022). *Revisiones sistemáticas: conceptos clave para los profesionales de la salud*. *Medwave*, 22(9). <https://doi.org/10.5867/medwave.2022.09.2622>
- Shen, S., Na, Wang., Feng, Jia., Feng, Hao., Zhang, L., y Wang, H. (2013). *La regulación positiva de microRNA-224 se asocia con una progresión agresiva y un mal pronóstico en el cáncer de cuello uterino humano*. *Diagnostic Pathology*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-69>
- Shrestha, D., Neupane, D., Vedsted, P., y Kallestrup, P. (2018). *Prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino en países de ingresos bajos y medianos: una revisión sistemática*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(2), 319-324. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.319>

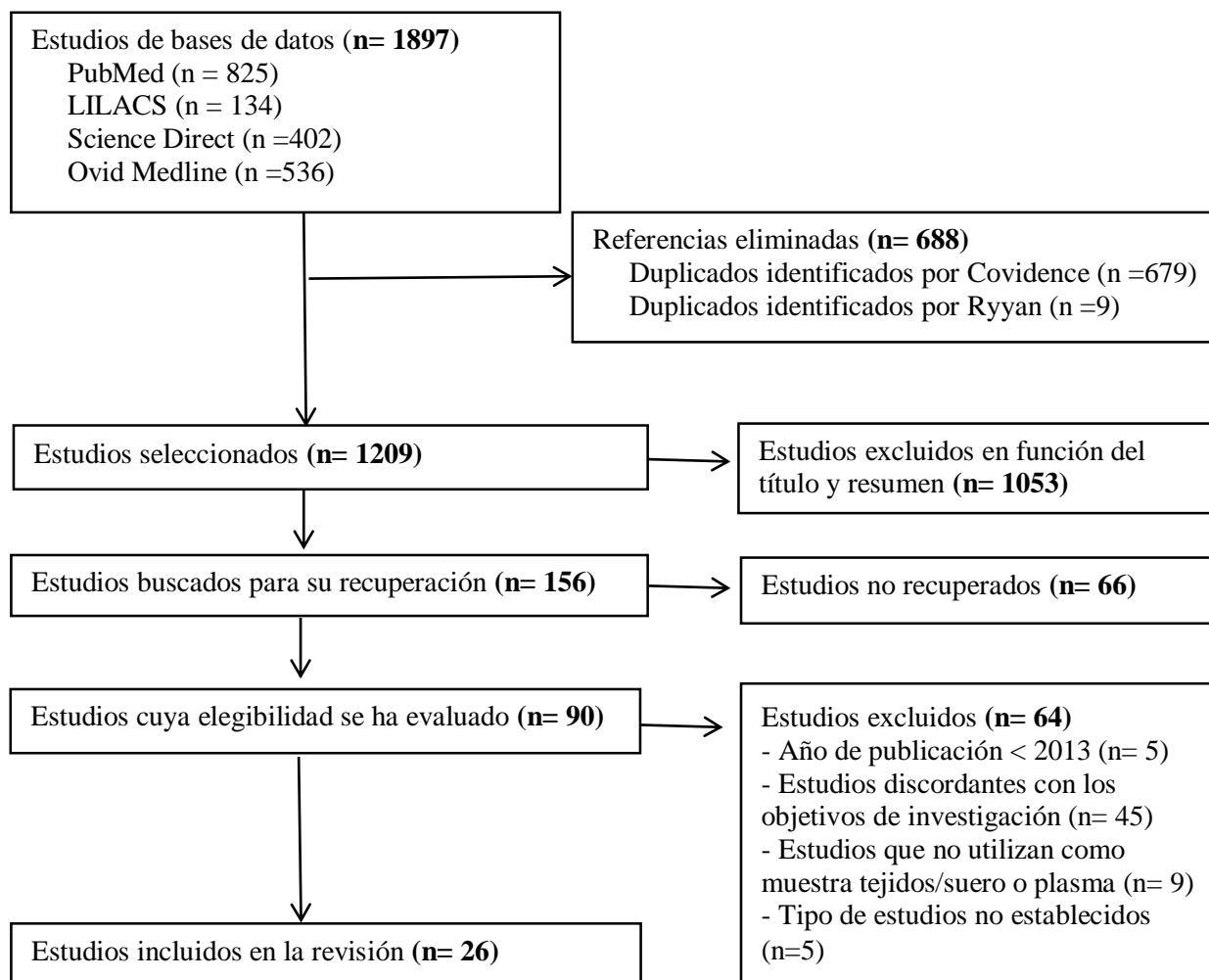
- Sobrido Prieto, M., y Rumbo-Prieto, J. M. (2018). *La revisión sistemática: pluralidad de enfoques y metodologías*. *Enfermería Clínica*, 28(6), 387–393.  
<https://doi.org/10.1016/J.ENFCLI.2018.08.008>
- Sun, L., Jiang, R., Li, J., Wang, B., Ma, C., Lv, Y., y Mu, N. (2017). *MicroRNA-425-5p es un biomarcador de pronóstico potencial para el cáncer de cuello uterino*. *Annals of Clinical Biochemistry*, 54(1), 127–133. <https://doi.org/10.1177/0004563216649377>
- Sun, X., Han, X., Zhao, X., y Zhang, Y. (2019). *MiR -93-5p promueve la progresión del cáncer de cuello uterino al dirigirse a la vía de señal THBS2/MMPS*.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201906\\_18175](https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18175)
- Torregroza, J. (2021). *Pruebas diagnósticas: Fundamentos de los estudios diagnósticos, evaluación de la validez e interpretación clínica de sus resultados*. *Revista Colombiana de Cirugía*, 36(2), 193–204. <https://doi.org/10.30944/20117582.716>
- Tortora, G., y Derrickson, B. (2015). *Principios de Anatomía y Fisiología*.
- Van der Mierden, S., Tsaïoun, K., Bleich, A., y Leenaars, C. H. C. (2019). *BiblioGuías: Revisiones sistemáticas: Coidence*. *Altex*, 36(3), 508–517.  
<https://doi.org/10.14573/ALTEX.1902131>
- Venegas, G. (2017). *Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino*.
- Wang, Z., He, S., Guo, P., Guo, X., y Zheng, J. (2017). *MicroRNA -1297 inhibe la metástasis y la transición epitelial-mesenquimatoso al dirigirse a AEG-1 en el cáncer de cuello uterino*. *Oncology Reports*, 38(5), 3121-3129. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5979>
- Willis, H., y Quigley, M. (2011). *La evaluación de la calidad de los informes de metanálisis en la investigación diagnóstica: una revisión sistemática*. *Medical Research Methodology*.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-163>
- Yang, K., Xi, Y., Xi, X., Li, Y., Li, Q., y Gao, E. (2015). *MicroRNA-494 promueve la proliferación del cáncer de cuello uterino a través de la regulación de PTEN*. *Oncology Reports*, 33(5), 2393–2401. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3821>



- Yang, Y., Song, K., Chang, H., y Chen, L. (2014). *La disminución de la expresión de microARN-126 se asocia con mal pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino*. *Diagnostic Pathology*, 9(1), 220. <https://doi.org/10.1186/S13000-014-0220-X/TABLES/2>
- Yi, Z., Wang, L., y Tu, X. (2021). *Papel de los microARN en la predicción del pronóstico de los casos de cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática y un metanálisis*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(4), 999. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.999>
- Zhang, Y., Zhang, D., Wang, F., Xu, D., Guo, Y., y Cui, W. (2015). *Panel de miARN en suero (miR-16-2\*, miR-195, miR-2861, miR-497) como nuevos biomarcadores no invasivos para la detección del cáncer de cuello uterino*. *Scientific Reports*, 5, 17942. <https://doi.org/10.1038/srep17942>
- Zheng, S., Li, R., Liang, J., Wen, Z., Huang, X., Du, X., Dong, S., Zhu, K., Chen, X., Liu, D., Wu, J., Liu, Y., Zou, X., Wang, Y., Zeng, F., Li, J., Feng, L., Yang, G., y Jing, C. (2020). *Suero miR-638 combinado con antígeno relacionado con el carcinoma de células escamosas como biomarcadores de detección potenciales para el carcinoma de células escamosas de cuello uterino*. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 24(4), 188–194. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0147>
- Zhou, J., Liu, X., Wang, H., Wang, D., y Du, J. (2018). *La disminución de la expresión de miR-1254 se asocia con la agresividad del cáncer y predice un mal resultado en el cáncer de cuello uterino*. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201805\\_15056](https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_15056)

## 11 Anexos

**Anexo 1.** Diagrama de flujo que indica el proceso realizado para la selección de los estudios



**Anexo 2.** Tabla de las características principales de los estudios

Nº	Título	Autores	Año	País	Tipo de estudio	microARN	Objetivo	Hallazgos
1	La regulación positiva de microRNA-224 se asocia con una progresión agresiva y un mal pronóstico en el cáncer de cuello uterino humano.	Shen et al	2013	China	Cohorte	miR-224 <b>Pronóstico</b>	Investigar la importancia clínica de la expresión de miR-224 en el cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión en 126 pares de tejido con carcinoma de células escamosas (SCC, edades 26 – 68 años) y en tejidos adyacentes al tumor &gt; 3cm mediante qRT-PCR.</p> <p>miR-224 aumentó en tejidos cancerosos (media: 5.4) que en los tejidos normales adyacentes (media: 3.2) (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Expresión mayor se asoció con el estadio FIGO avanzado (IIb - IIIa) (<math>p = 0.02</math>), metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.008</math>), tumores menos diferenciados (<math>p = 0.03</math>), invasión vascular (<math>p = 0.01</math>) e infección por VPH (<math>p = 0.02</math>).</p> <p>La media de expresión (5.4), se utilizó como punto de corte para dividir a las 126 pacientes en dos grupos: &gt; a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 66</math>) y &lt; menor a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 60</math>).</p> <p>Kaplan-Meir (KM): pacientes en el grupo de alta expresión tienden una supervivencia global (SG) a 4.3 años más corta que aquellas en el grupo de baja expresión (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>El análisis multivariado de Cox (COX): miR-224 es un marcador pronóstico independiente para predecir la SG de pacientes con CCU (riesgo relativo (RR) de 6.8, <math>p = 0.009</math>).</p>

2	La disminución de la expresión de microRNA - 126 se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino.	Yang et al	2014	China	Cohorte	miR-126 <b>Pronóstico</b>	Investigar la importancia clínica y el valor pronóstico de miR-126 en el cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión en 133 pares de tejido cervical canceroso (carcinoma escamoso de cuello uterino y adenocarcinoma, edades &lt; y &gt; a 65 años) y en tejidos adyacentes mediante qRT-PCR.</p> <p>La expresión disminuyó en tejidos con CCU (media de 0.59) que en tejidos no tumorales adyacentes (media de 1.00) (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>La media de expresión (0.59), se utilizó como punto de corte para dividir a las 133 pacientes en dos grupos: &gt; a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 71</math>) y &lt; a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 62</math>).</p> <p>La disminución de la expresión se asoció con invasión linfática (<math>p = 0.002</math>), el estadio FIGO avanzado (III - IV) (<math>p = 0.009</math>) y el grado histológico pobre (<math>p = 0.005</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de baja expresión tenían una SG más corta que aquellos en el grupo de alta expresión (SG a 5 años de 45.7 % y 70.9 %, respectivamente (<math>p = 0.002</math>).</p> <p>COX: miR-126 se asocia de forma independiente con la SG de las pacientes con CCU (RR de 3.97, <math>p = 0.003</math>).</p>
3	Perfil de expresión de microARN y expresión de Notch1 y Notch2 en adenocarcinoma de cuello	Lee et al	2014	Corea del Sur	Casos y controles	miR-34b-5p miR-194-5p <b>Diagnóstico</b>	Detectar miARN desregulados en MDA e identificar biomarcadores de diagnóstico e investigar la asociación entre	<p>Pacientes (30 - 59 años) con adenocarcinoma de desviación mínima variante mucinosa (MDA) (<math>n = 24</math>), estadios (I - II = 21 y III - IV = 3) y pacientes con tejidos endocervicales proliferativos normales (NE) (<math>n = 11</math>).</p> <p>miR-34b-5p estaba disminuido y miR-194-5p estaba aumentado significativamente en el</p>

	uterino con desviación mínima.						esos miARN y sus genes diana.	<p>tejido con MDA en comparación con el NE (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Según el área bajo la curva de característica operativa del receptor (AUC ROC), el combinado de miR-34b-5p + miR-194-5p obtuvo un valor de 1.000, sensibilidad y especificidad del 100%, <math>p = 0.000</math>, en la discriminación de pacientes con MDA de pacientes con NE.</p> <p>Según el criterio de información de akaike de segundo orden el modelo miR-34b-5p + miR-194-5p fue el mejor modelo con un valor de 8.190 en la discriminación de MDA y NE.</p>
4	MicroARN-205 en suero como nuevo biomarcador para pacientes con cáncer de cuello uterino.	Ma et al	2014	China	Casos y controles	miR-205 <b>Pronóstico</b>	Determinar los niveles séricos de miR-205 en pacientes con cáncer de cuello uterino y explorar su asociación con factores clinicopatológicos y pronóstico.	<p>Se midió la expresión en 60 muestras de suero de pacientes con SCC (34 - 71 años) y 60 muestras de donantes sanos (misma edad). Además, se midió la expresión en tejidos con SCC y tejidos adyacentes <math>&gt; 2</math> cm.</p> <p>El miR-205 sérico fue significativamente mayor (media de 1,18) que en el suero de donantes sanos (media de 0,2) (<math>p &lt; 0,01</math>). miR-205 en tejidos cancerosos fue 3 veces mayor que en tejidos adyacentes (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Expresión sérica mayor en pacientes con estadio FIGO avanzado (IIb - IIIa) (<math>p = 0,001</math>), en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.015</math>) y en tumores menos diferenciados (<math>p = 0.009</math>).</p> <p>La media de expresión (1.18), se utilizó como punto de corte para dividir a las 60 pacientes en dos grupos: <math>&gt; 1.18</math> grupo de alta expresión (<math>n = 30</math>) y <math>&lt; 1.18</math> grupo de baja expresión (<math>n = 30</math>).</p>

								<p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión sérica tienden a SG más corta que aquellas en el grupo de baja expresión (<math>p = 0.003</math>). (SG a 5 años de 16.67 % y 53.33 %, respectivamente). SG se estableció desde la intervención quirúrgica hasta la muerte o último día de seguimiento., se excluyeron pacientes que murieron por causas ajenas al CCU.</p> <p>COX: miR-205 es un marcador pronóstico independiente para predecir la SG de pacientes con CCU (RR de 3.011, <math>p = 0.009</math>).</p> <p>miR-205 diferencia pacientes con SCC en estadios Ib – IIa de IIb – IIIa con un AUC ROC de 0.740, sensibilidad de 76.5 % y especificidad de 73.1 %.</p>
5	Panel de miARN en suero (miR-16-2, miR-195, miR-2861, miR-497) como nuevos biomarcadores no invasivos para la detección del cáncer de cuello uterino.	Zhang et al	2015	China	Casos y controles	miR-497 miR-16-2 miR-195 miR-2861 <b>Diagnóstico</b>	Establecer una firma de miARN en suero para diagnosticar el cáncer de cuello uterino.	<p>Se identificó y validó 4 microARNs en muestras de suero de 184 pacientes con CCU (SCC y adenocarcinoma (ADC)) (edad media de 46 años en estadios I - III), 186 CIN y 193 controles sanos.</p> <p>miR-195 y miR-2861 disminuyen mientras miR-16-2 y miR-497 aumentan en pacientes con CCU (SCC o ADC) comparación con pacientes CIN y controles sanos (<math>p &lt; 0.5</math>).</p> <p>Basado en ROC: evaluados de manera individual exhibieron un bajo poder de discriminación. El panel de miARN en suero (miR-16-2 + miR-195 + miR-2861 + miR-497), tiene un valor de: AUC ROC de 0.849, sensibilidad del 73.1 % y especificidad del 88.4 % para discriminar pacientes con CCU de controles sanos (IC del 95 % 0.813 – 0.886, <math>p &lt; 0.001</math>).</p>

								<p>AUC ROC de 0.829, sensibilidad y especificidad del 71.4 % y 67.2 % para discriminar pacientes CIN de CCU (IC del 95 % 0.794 – 0.865, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>AUC ROC de 0.734, sensibilidad de 62.6 % y especificidad del 88.9 % para discriminar pacientes CIN de controles sanos (IC del 95 % 0.683 – 0.784, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Para verificar el poder diagnóstico del panel se reclutaron 20 pacientes con cáncer de mama y 20 con cáncer de ovario y 20 sujetos sanos. Los resultados indicaron que miR-16-2 se elevó en pacientes con cáncer de mama y ovario mientras que miR-2861 y miR-497 aumentaron en pacientes con cáncer de ovario en comparación con el grupo sano.</p>
6	MicroRNA-494 promueve la proliferación del cáncer de cuello uterino a través de la regulación de PTEN.	Yang et al	2015	China	Cohorte	miR-494 <b>Progresión Pronóstico</b>	Analizar la expresión de miR-494 en células de cáncer de cuello uterino y muestras clínicas, y examinar la asociación de miR-494 con la expresión de PTEN y los datos clinicopatológicos de pacientes con cáncer de cuello uterino, así como su importancia clínica	<p>Se midió la expresión de miR-494 en tejidos cancerosos y adyacentes de 89 pacientes con CCU (&gt; y &lt; a 35 años, estadio FIGO &gt; Ib) mediante qRT-PCR y en líneas celulares cancerosas y células epiteliales cervicales normales (CECN).</p> <p>miR-494 aumentó notablemente en células de cancerosas Caski, HeLa, C33A y SiHA, especialmente en HeLa y C33A en comparación con CECN (<math>p &lt; 0.05</math>). Asimismo, fue mayor en tejidos cancerosos que en tejidos adyacentes (<math>p &lt; 0.05</math>), mientras que el ARNm de PTEN disminuyó en tejidos cancerosos comparado a los tejidos normales (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Los niveles de miR-494 y ARNm de PTEN se correlacionaron inversamente en muestras de</p>

							<p>tejido (correlación de spearman <math>r = - 0.3285</math>, <math>p = 0.0017</math>).</p> <p>En comparación con tejidos no metastásicos, los niveles de miR-494 aumentaron en tejidos metastásicos y en pacientes que sufrieron recurrencia (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>La regulación al alza se correlacionó con el estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.026</math>), la metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.27</math>) y la invasión del estroma profundo (<math>p = 0.045</math>). La media de expresión, se utilizó como punto de corte para dividir a las 89 pacientes en dos grupos: <math>&gt;</math> a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 45</math>) y <math>&lt;</math> a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 44</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión tienden a una SG y supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años más corta que aquellas en el grupo de baja expresión (<math>p = 0.0104</math> y <math>p = 0.0123</math>, respectivamente).</p> <p>COX: miR-494 es un biomarcador de pronóstico independiente de mala SG y SLP (razón de riesgo (HR) de 3.279, IC del 95 % 1.177 – 5.192, <math>p = 0.013</math> y HR de 4.614, IC del 95 % 2.895 – 10.321, <math>p &lt; 0.001</math>, respectivamente).</p> <p>La inhibición de miR-494 disminuyó la tasa de crecimiento de células HeLa y C33A en comparación con el control normal (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>La sobreexpresión de inhibidores de miR-494, en células HeLa y C33A suprimieron la</p>
--	--	--	--	--	--	--	---



								<p>proliferación celular al inducir la detención del ciclo celular.</p> <p>La inhibición de miR-494 aumentó al inhibidor del ciclo celular p21 y disminuye al regulador del ciclo celular ciclina. D1 (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>El ARNm de PTEN y su proteína aumentaron en HeLa y C33a transfectadas con inhibidores de miR-494 en comparación con el control normal (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Por ensayo de luciferasa, miR-494 se dirige a 3'-UTR de PTEN en células HeLa y C33A.</p>
7	El miR -224 sobreexpresado promueve la progresión del cáncer de cuello uterino a través de la focalización en RASSF8.	Huang et al	2016	China	EX	miR-224 <b>Progresión</b>	Investigar el papel y la expresión de miR-224 en la progresión del CCU.	<p>Se midió la expresión en tejidos de 126 pacientes con SCC (<math>&gt; y &lt; a 35</math> años, estadio I - II), además en 64 tejidos cervicales normales, ambos por qRT-PCR. miR-224 aumentó 1,82 veces (<math>p = 0.0025</math>) en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales.</p> <p>Los altos niveles de miR-224 se asociaron con el estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.027</math>), metástasis ganglionar (<math>p = 0.040</math>), grande tamaño tumoral (<math>p = 0.005</math>), compromiso vascular (<math>p = 0.038</math>) e invasión estromal profunda (<math>p = 0.027</math>).</p> <p>SiHa y CaSki aumentaron su proliferación celular a las 96 h de la transfección con miR-224 mimético (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>El ensayo de curación de heridas, indicó que la sobreexpresión de miR-224 en SiHa y CaSki produjeron un eficiente cierre de herida artificial (<math>p &lt; 0.05</math>).</p>

								<p>Por ensayos en cámara de matrigel, la sobreexpresión de miR-224, mejora la capacidad invasiva de células SiHa y CaSki. Por Western blot, la proteína RASSF 8 disminuyó en células SiHa (<math>p &lt; 0.01</math>) y CaSki (<math>p &lt; 0.05</math>) transfectadas con miR-224 mimético. Por ensayos ensayo de luciferasa se validó la unión de miR-224 a la región 3'UTR ARNm de RASSF 8.</p> <p>El ARNm de RASSF8 por qRT-PCR disminuyó en tejido cancerosos que en tejidos normales (<math>p = 0.0018</math>). Por inmunohistoquímica la proteína de RASSF8 fue menor en tejidos con SCC (<math>p = 0.0218</math>).</p> <p>siR-RASSF8 redujo los niveles de la proteína de RASSF8 en células SiHa y CasKi transfectadas con miR-224 y mejoró la capacidad migratoria e invasiva de ambas líneas celulares (<math>p &lt; 0.05</math>).</p>
8	MiR -9, miR -21 y miR -155 como biomarcadores potenciales para el cáncer de cuello uterino positivo y negativo para VPH.	Park et al	2017	Corea del Sur	Casos y controles	miR-9 miR-21 miR-155 <b>Diagnóstico</b>	Investigar los niveles de expresión de miR-9, miR-21 y miR-155 en muestras de cáncer de cuello uterino positivos o negativos para ARNm de E6/E7 de VPH y evaluar su utilidad y relevancia diagnóstica.	<p>Se midió la expresión en 52 muestras de tejido SCC (<math>n = 50</math>) y ADC (<math>n = 2</math>) y en muestras de tejido cervical normal (<math>n = 50</math>) por qRT-PCR (edades de pacientes <math>&gt;</math> y <math>&lt;</math> 50 años).</p> <p>15 de 52 pacientes VPH-HR negativas, el resto (<math>n = 37</math>) VPH-HR positivas. Todas las pacientes del grupo control VPH-HR negativas (<math>n = 50</math>). miR-9, miR-21 y miR-155 aumentaron en tejidos cancerosos en contraste con tejidos sanos (todas <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>miR-9, miR-21 y miR-155 reguladas al alza en tejidos cancerosos VPH-HR positivos y miR-21 y miR-155 regulados al alza en tejidos cancerosos VPH-HR negativos en comparación con tejidos sanos (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p>

							<p>Basado en ROC, el AUC individual para miR-9, miR-21 y miR-155 fue 0.7565 (IC del 95 % 0.6624 – 0.8507), 0.8325 (IC del 95 % 0.7530 – 0.9120) y 0.8492 (IC del 95 % 0.7736 – 0.9249), respectivamente.</p> <p>Valores de corte determinados por la razón de verosimilitud fueron 4.035 para miR-9 (sensibilidad (S) de 67.3 %, especificidad (E) de 80 %, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de 77.8 % y 70.2 %), 1.975 para miR-21 (S 82.7 %, E 72 %, VPP 75.4 % y VPN 80 %), 3.880 para miR-155 (S 65.4 %, E 96 %, VPP 94.3 % y VPN 71.6%).</p> <p>miR-9, miR-21 y miR-155 combinado cada uno con el ensayo de ARNm de VPH E6/E7 para todos los casos de CCU (positivos y negativos para VPH-HR) produjeron un AUC ROC de 0.8135 (IC del 95 % 0.7257 – 0.9013), 0.8215 (IC del 95 % 0.7349 – 0.9082) y 0.8935 (IC del 95 % 0.8243 – 0.9626) (todos <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>miR-21 y miR-155 combinado cada uno con el ensayo de ARNm de VPH E6/E7 para casos de CCU VPH-HR negativos produjeron un AUC ROC de 0.7267 (IC del 95 % 0.5776 – 0.8757, <math>p = 0.01</math>) y 0.7000 (IC del 95% 0.5152 – 0.8648, <math>p = 0.04</math>).</p> <p>Como predictores de riesgo de CCU, miR-155 mostró un riesgo de 27.9 veces para CCU VPH-HR positivo (IC del 95 % 5.0 - 155.7, <math>p &lt; 0.0001</math>). miR-21 y miR-155 fueron predictores de 7 y 10.3 veces para CCU VPH-HR negativo (<math>p = 0.024</math>, <math>p = 0.017</math>), respectivamente.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

9	MicroRNA - 1297 inhibe la metástasis y la transición epitelial-mesenquimatosa al dirigirse a AEG-1 en el cáncer de cuello uterino.	Wang et al	2017	China	Cohorte	miR-1297 <b>Pronóstico</b>	Investigar los efectos de miR-1297 en el cáncer de cuello uterino y su valor pronóstico	<p>Se midió la expresión en 117 pares de tejido cancerosos (SCC y ADC) y sus correspondientes tejidos adyacentes por qRT-PCR. (117 pacientes con edad &gt; y &gt; 45 años, estadio FIGO I y II).</p> <p>La expresión de miR-1297 fue menor en los tejidos cancerosos que en tejidos adyacentes (<math>p &lt; 0.01</math>). La expresión fue menor también en líneas celulares cancerosas (CaSki (<math>p &lt; 0.05</math>), SiHa (<math>p &lt; 0.05</math>), C33A (<math>p &lt; 0.01</math>) y Hela (<math>p &lt; 0.01</math>)), en comparación con las líneas celulares epiteliales cervicales normales (H8).</p> <p>Se dividió a las 117 pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión: &gt; a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 55</math>) y &lt; a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 62</math>).</p> <p>Baja expresión se asoció con metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.008</math>) y la invasión del espacio linfocelular (<math>p = 0.005</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de baja expresión tienen un SG a 5 años corta en comparación con el grupo de alta expresión (<math>p = 0.0002</math>).</p> <p>COX: expresión de miR-1297 es un factor pronóstico independiente para predecir la SG en pacientes con CCU (HR de 3.854, IC del 95 % 1.527 – 9.485, <math>p = 0.0007</math>).</p>
10	MicroRNA - 106a promueve la migración e invasión celular al	Li et al	2017	China	Cohorte	miR-106a <b>Progresión Pronóstico</b>	Investigar la expresión y la función biológica de miR-106a en la progresión de CCU.	Se midió la expresión en 135 pares tejidos cancerosos (SCC y ADC) y tejidos adyacentes sanos mediante qRT-PCR. (135 pacientes < y > a 45 años, estadios FIGO I y II).

<p>dirigirse al inhibidor tisular de la metaloproteína de matriz 2 en el cáncer de cuello uterino.</p>							<p>La expresión de miR-106a fue mayor en tejidos canceroso que en los tejidos adyacentes (<math>p &lt; 0.01</math>). Además, aumentó en células cancerosas C33A (<math>p &lt; 0.05</math>), HeLa (<math>p &lt; 0.05</math>), CaSki (<math>p &lt; 0.01</math>) y SiHa (<math>p &lt; 0.01</math>), en contraste con células epiteliales cervicales normales.</p> <p>Se dividió a las 135 pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión: <math>&gt;</math> a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 73</math>) y <math>&lt;</math> a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 62</math>).</p> <p>Expresiones altas de miR-106a se asoció con metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.007</math>), la invasión del espacio linfovascular (<math>p = 0.001</math>) y estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.038</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión tienen una SG a 5 años baja en comparación con el grupo de baja expresión (<math>p = 0.0001</math>).</p> <p>COX: miR-106a es un factor pronóstico independiente para predecir la SG en pacientes con CCU (HR de 3.982, IC del 95 % 1.382 – 10.237, <math>p = 0.009</math>).</p> <p>La sobreexpresión de miR-106a en células C33A promueve la migración e invasión celular (<math>p &lt; 0.05</math>). La subexpresión de miR-106a en células SiHa redujo su migración e invasión (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>La sobreexpresión de miR-106a en células C33A y SiHa aumentó la expresión de metaloproteinasas de matriz MMP2 y MMP9 (<math>p &lt; 0.05</math>), mientras que la disminución de miR-106a redujo la expresión de MMP2 y MMP9 (<math>p</math></p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>&lt; 0.05). Los pacientes en el grupo de alta expresión tenían niveles altos de MMP2 y MMP9 en comparación con el grupo de baja expresión (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Por ensayos de luciferasa se confirmó que miR-106a se une a la región 3'UTR del ARNm de TIMP2.</p> <p>La sobreexpresión de miR-106a en células C33A suprimió la expresión del ARNm y la proteína de TIMP2 (<math>p &lt; 0.05</math>). La inhibición de miR-106a aumentó la expresión del ARNm y la proteína de TIMP2 en células SiHa (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Los niveles de ARNm y proteína de TIMP2 fueron más bajos en el grupo de pacientes con alta expresión de miR-106a en comparación con el grupo de baja expresión (<math>p &lt; 0.05</math>). El nivel de ARNm de TIMP2 en tejidos cancerosos se correlacionó inversamente con la expresión de miR-106a (<math>R^2 = 0.8078</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>La sobreexpresión de TIMP2 inhibió la migración e invasión en células C33A con miR-106a, y suprimió la expresión de MMP2 y MMP9 en C33A con miR-106a (<math>p &lt; 0.05</math>). La eliminación de TIMP2 por siARN en células SiHa con miR-106a aumentó la migración e invasión celular (<math>p &lt; 0.05</math>) y promovió la expresión de MMP2 y MMP9.</p>
11	Identificación molecular del nivel de expresión de miR -145 y miR -9 como	Azizmohammadi, et al	2017	Irán	Cohorte	miR-9 miR-145 <b>Pronóstico</b>	<p>Evaluar la importancia clínica y el valor pronóstico de miR-9 y miR-145 en el</p> <p>Se midió la expresión en 35 pares tejidos cancerosos y tejidos adyacentes sanos mediante qRT-PCR. (pacientes de 26 – 80 años con una mediana de 53 años, estadios FIGO Ib - IIIa).</p>

<p>biomarcador es de pronóstico para la detección de cáncer de cuello uterino en etapa temprana.</p>						<p>cáncer de cuello uterino.</p>	<p>La expresión de miR-9 aumentó en tejidos con cáncer (media de 9.743) en comparación con tejidos adyacentes (media de 2.131) (<math>p &lt; 0.05</math>), mientras que miR-145 disminuyó en tejidos cancerosos (media de 2.189) en comparación con los tejidos adyacentes (media de 7.173) (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Expresiones altas de miR-9 se asoció con metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.017</math>), la invasión vascular (<math>p = 0.011</math>) y estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.002</math>), mientras que expresiones bajas de miR-145 se asoció con estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.007</math>), metástasis en ganglios linfáticos (<math>p = 0.02</math>) e invasión vascular (<math>p = 0.026</math>).</p> <p>Se dividió a las 35 pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión: <math>&gt;</math> a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 20</math> para miR-9 y <math>n = 17</math> para miR-145) y <math>&lt;</math> a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 15</math> para miR-9 y <math>n = 18</math> para miR-145).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión de miR-9 y pacientes en el grupo de baja expresión de miR-145 tienen una SG a 5 años baja en comparación con el grupo de baja y alta expresión, respectivamente (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>COX: miR-9 y miR-145 son factores pronósticos independientes para predecir la SG en pacientes con CCU (HR de 2.735, IC del 95 % 1.248 – 7.192, <math>p = 0.023</math> para miR-9 y HR de 2.62, IC del 95 % 1.134 – 6.362, <math>p = 0.031</math> para miR-145).</p>
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	---

12	MicroRNA-425-5p es un biomarcador de pronóstico potencial para el cáncer de cuello uterino.	Sun et al	2017	China	Casos y controles	miR-425-5p <b>Pronóstico</b>	Evaluar la importancia pronóstica de miR-425-5p en el cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión en 35 pares tejidos cancerosos (SCC y ADC) y tejidos adyacentes sanos mediante qRT-PCR (pacientes &lt; y &gt; a 60 años, estadios I - IV). Además, se midió la expresión en el suero de 40 pacientes con SCC y ADC ((pacientes &lt; y &gt; a 60 años, estadios I - IV), 13 pacientes con CIN y 32 casos controles.</p> <p>La expresión de miR-425-5p aumentó significativamente tanto en muestras de tejidos como de suero cancerosos comparados con sus contrapartes no cancerosos (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>La expresión alta de miR-425-5p en tejidos y suero se asoció con la metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.0107</math>), (<math>p = 0.0037</math>) y el estadio avanzado (<math>p = 0.0003</math>) y (<math>p = 0.0003</math>), respectivamente.</p> <p>Se dividió a 50 pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión: &gt; a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 25</math>) y &lt; a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 25</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión tienen una SG baja, con una mediana de supervivencia de 22 meses (rango de 3 – 45) (<math>p = 0.0571</math>). Además, el 72.8 % de las pacientes en el grupo de alta expresión y el 40.8 % de las pacientes en el grupo de baja expresión habían muerto.</p> <p>En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), las tasas de mortalidad para pacientes con miR-425-5p sérico alto o bajo fueron 80.9 % y 45.6 %, respectivamente (<math>p = 0.0046</math>), las pacientes en el grupo de alta expresión sérica tuvieron una SLE baja con una</p>
----	---	-----------	------	-------	-------------------	---------------------------------	---	---



							<p>mediana de supervivencia de 35 meses (rango de 2 – 60) (p = 0.0046).</p> <p>COX: miR-425-5p es un factor pronóstico independiente para la SG de pacientes con CCU (HR de 1.9507, IC del 95 % 1.224 – 2.843, p = 0.025).</p>
13	El microARN sérico -101 regulado a la baja se asocia con una progresión agresiva y un mal pronóstico del cáncer de cuello uterino.	Jiang et al	2017	China	Casos y controles	<b>miR-101 Pronóstico</b>	<p>Investigar la importancia clínica y el valor pronóstico en suero de miR-101 para el cáncer de cuello uterino.</p> <p>Se midió la expresión en 182 muestras de suero de pacientes con CCU y en 12 sujetos sanos por qRT-PCR.</p> <p>El nivel sérico de miR -101 fue significativamente menor en las pacientes con cáncer de cuello uterino en comparación con el de los controles sanos (p &lt; 0.001).</p> <p>miR-101 sérico se asoció con el estadio FIGO avanzado (p = 0.003) y metástasis en ganglios linfáticos (p = 0.001)</p> <p>El nivel medio de expresión (4.02), se utilizó para dividir los 182 pacientes en grupo de alta (n = 102) y baja expresión (n = 80).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de baja expresión tuvieron una SG a 6 años menor en comparación con el grupo de alta expresión (p = 0.04).</p> <p>COX: miR-101 es un factor pronóstico independiente para la SG de pacientes con CCU (HR de 2.820, IC del 95 % 1.473 – 3.925, p = 0.006).</p>

14	MiR -205 sirve como factor de pronóstico y suprime la proliferación y la invasión al dirigirse al receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina en el cáncer de cuello uterino humano.	Pang et al., 2017	2017	China	Cohorte	miR-205 <b>Pronóstico</b>	Determinar los perfiles de expresión de miR-205 y analizar sus asociaciones con las características clinicopatológicas y la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión de miR-205 en 30 pares de tejido canceroso y adyacente por qRT-PCR.</p> <p>La expresión de miR-205 disminuyó en los tejidos cancerosos en comparación con los tejidos no tumorales (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>La expresión de miR-205 se asoció con el estadio FIGO avanzando (<math>p = 0.001</math>), la diferenciación histológica pobre y la metástasis en los ganglios linfáticos (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>KM: pacientes con una baja expresión de miR-205 tuvieron un SG a 6.6 años más baja (31.8 %) que aquellos con alta expresión de miR-205 (50.0 %) (<math>p = 0.038</math>).</p> <p>33333</p> <p>COX: miR-205 es un factor pronóstico independiente para la SG en pacientes con CCU (OR 3.116, IC del 95 % 1.667 – 7.512, <math>p = 0.001</math>).</p>
15	La disminución de la expresión de miR -1254 se asocia con la agresividad del cáncer y predice un mal resultado en el cáncer de cuello uterino.	Zhou et al	2018	China	Cohorte	miR-1254 <b>Pronóstico</b>	Examinar el patrón de expresión de miR -1254 y su importancia clínica en el cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión de miR-1254 en 181 pares de tejidos de CCU (SCC y ADC) y tejidos normales adyacentes por qRT-PCR (edades <math>&gt;</math> y <math>&lt;</math> a 65 años, estadios I - IV).</p> <p>La expresión de miR-1254 se reguló a la baja en tejidos cancerosos en comparación con los tejidos no tumorales adyacentes (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>Se dividió a las 181 pacientes en dos grupos según el valor medio de expresión: <math>&gt;</math> a la media en el grupo de alta expresión (<math>n = 90</math>) y <math>&lt;</math> a la media en el grupo de baja expresión (<math>n = 91</math>).</p> <p>La expresión alta de miR-1254 se asoció con el estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.002</math>), metástasis</p>

								<p>en los ganglios linfáticos (<math>p = 0.004</math>) y la metástasis a distancia (<math>p = 0.009</math>).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de baja expresión tenían una supervivencia libre de recurrencia (SLR) (<math>p = 0.002</math>) y una SG (<math>p = 0.004</math>) más pobres a los 5 años, en comparación con el grupo de pacientes de alta expresión.</p> <p>COX: miR-1254 era un factor pronóstico independiente tanto para la SLR (HR de 3.774 IC del 95 % 1.673 – 6.562, <math>p = 0.003</math>) como para la SG a 5 años (HR de 3.032, IC del 95 % 1.238 – 5.022, <math>p = 0.008</math>).</p>
16	La sobreexpresión de microARN - 944 es un biomarcador de mal pronóstico del cáncer de cuello uterino avanzado.	Park et al	2019	Corea del Sur	Casos y controles	miR-944 <b>Pronóstico</b>	Analizar la importancia clínica y el valor pronóstico de miR - 944 en el cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión en 66 tejidos cancerosos y 50 tejidos sanos por qRT-PCR (pacientes &gt; y &lt; a 45 años, estadios Ia - IVb).</p> <p>Los niveles de expresión de miR -944 en tejidos con cáncer de cuello uterino fueron significativamente más altos en comparación con los de tejidos normales. (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>Expresiones altas de miR-944 se asociaron con la infección por VPH (<math>p &lt; 0.001</math>), tamaño del tumor (<math>p = 0.026</math>), el estadio FIGO (<math>p = 0.042</math>) y la metástasis en los ganglios linfáticos (<math>P = 0,030</math>).</p> <p>KM: El grupo de pacientes con un nivel alto de miR-944 tuvieron tasas de supervivencia deficientes en comparación con el grupo con nivel de expresión bajo (<math>p = 0.003</math>).</p> <p>COX: una alta expresión de miR-944 es un factor pronóstico independiente para las</p>

								pacientes con cáncer de cuello uterino (HR de 3.5, IC del 95 % 1.1 – 11.2, p = 0,034).
17	MiR -93-5p promueve la progresión del cáncer de cuello uterino al dirigirse a la vía de señal THBS2/MMPS	Sun et al	2019	China	EX	miR-93-5p <b>Progresión</b>	Explorar la expresión de miR-93-5p en muestras clínicas y su papel biológico en las células CCU.	<p>Se midió la expresión en 28 pares de tejidos cancerosos y tejidos normales adyacentes mediante qRT-PCR.</p> <p>La expresión de miR-93-5p fue mayor en tejido cancerosos en comparación con los tejidos adyacentes (p &lt; 0.001).</p> <p>El ensayo de luciferasa demostró que la expresión de THBS2 estaba regulada por miR-93-5p.</p> <p>Los ensayos de proliferación indicaron miR-93-5p promovían el crecimiento en células siHa, y mediante el ensayo transwell tenían una mejor capacidad invasiva (p &lt; 0.05).</p>
18	MiRNAs séricos y tisulares: potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de cérvix.	Farzanehpour et al	2019	Irán	Casos y controles	miR-9 miR-192 miR-205 <b>Diagnóstico</b>	Investigar el potencial biomarcador de una colección de miARN entre pacientes con cáncer de cuello uterino.	<p>Se midió la expresión en 18 muestras de tejido cancerosos y 36 muestras de tejido normal por qRT-PCR.</p> <p>Las expresiones de miR-9 (p = 0.008), miR-192 (p &lt; 0.0001) y miR-205 (p = 0.005) fueron altas en el tejido canceroso que en tejidos normales. De igual manera las expresiones fueron altas en muestras séricas.</p> <p>Según el análisis de las curvas ROC, el AUC ROC demostraron valores de 0.800 para miR-9, 0.870 para miR-192 y 0.790 para miR-205 en la discriminación de pacientes de CCU de grupos normales utilizando muestras de tejido.</p>

19	Nivel de expresión de miRNA - 210-3p en cáncer de cérvix y su potencial pronóstico.	Shao et al	2020	China	Casos y controles	miR-210-3p <b>Diagnóstico</b>	Detectar el nivel de expresión de microRNA-210-3p en tejidos de cáncer de cuello uterino y su significado clínico.	<p>Se midió la expresión en 95 tejidos pacientes con CCU y 68 casos como controles y 169 pacientes CIN mediante qRT-PCR.</p> <p>El nivel de miRNA-210-3p fue mayor en los tejidos cancerosos en relación con los tejidos cervicales normales y CIN (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Expresiones altas de miR-210-3p se asociaron con el estadio FIGO avanzado (<math>p = 0.026</math>), con la metástasis linfática (<math>p = 0.010</math>) y la diferenciación tumoral (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Basado en ROC, miRNA-210-3p distingue pacientes con CCU de pacientes con tejidos cervicales normales con un AUC ROC de 0.9694.</p>
20	Aplicación de proteínas séricas y microARN como biomarcadores novedosos para la detección del cáncer de cuello uterino en etapa temprana.	Du et al	2020	China	Casos y controles	miR-29a miR-25 miR-486-5p <b>Diagnóstico</b>	Descubrir y validar un panel de biomarcadores para la detección del cáncer de cuello uterino en etapas tempranas.	<p>Se midió la expresión de miARNs, CEA, SCC-Ag y CA 19.9 en el suero de 140 pacientes con CCU (edades: <math>\geq 55 = 22</math>, 45 – 54 años = 70, <math>&lt; 45 = 48</math>, estadios FIGO I (n = 56) y II (n = 84)) y 140 controles sanos (edades: <math>\geq 55 = 27</math>, 45 – 54 años = 78 y <math>&lt; 45 = 35</math>).</p> <p>Se descubrió que la expresión de miR-29a, miR-25, miR-486-5p y SCC Ag estaban aumentados en pacientes con CCU en comparación con el grupo control, tal aumentó era <math>&lt; a 2</math> veces (<math>p &lt; 0.001</math>). SCC-Ag estaba aumentando en pacientes con cáncer (<math>p &lt; 0.001</math>), mientras que CEA y CA 19.9 no presentaron diferencias significativas (<math>p &gt; 0.05</math>).</p> <p>miR-486-5p, miR-25 y miR-29a tienen la capacidad de discriminar pacientes con CCU en estadios tempranos (I y II) de individuos sanos</p>

								<p>con valores de AUC ROC de 0.870, 0.740 y 0.720, respectivamente.</p> <p>Se desarrolló un modelo predictivo utilizando un algoritmo del árbol de decisión, cuyo resultado fue la identificación del panel miR-486-5p + miR-25 + miR-29a y SCC-Ag que logró una sensibilidad 88.6 % y especificidad del 92.9 % para la identificación de pacientes con CCU en estadios I y II. Con una cohorte independiente se validó dicho panel arrojando una sensibilidad del 80 % y especificidad del 96.7 %.</p>
21	<p>Suero miR - 638 combinado con antígeno relacionado con el carcinoma de células escamosas como biomarcadores de detección potenciales para el carcinoma de células escamosas de cuello uterino.</p>	Zheng et al	2020	China	Casos y controles	miR-368 <b>Diagnóstico</b>	<p>Investigar los niveles de expresión de miARN en pacientes con SCC, pacientes con CIN y controles sanos y evaluar el valor clínico de estos miARN como biomarcadores de detección temprana en una población del sur de China.</p>	<p>Se midió la expresión en muestras de suero de 40 pacientes con SCC (edades entre 25 – 70 años), estadios FIGO Ib - I Ib), 41 pacientes sanos y 40 pacientes con CIN mediante qRT-PCR.</p> <p>miR-638 sérico estaba disminuido en pacientes SCC en comparación con el grupo CIN y controles sanos (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Un AUC ROC de 0.734 para miR-638 en la discriminación de pacientes SCC y controles sanos, valor de corte <math>\leq 0.82</math>, sensibilidad del 80 % y especificidad del 60.89 %, <math>p &lt; 0.001</math>. Un valor de AUC ROC 0.872 para SCC-Ag para la misma discriminación, valor de corte de <math>&gt; 1.50</math>, sensibilidad del 74.36 % y especificidad del 92.68 %, <math>p &lt; 0.001</math>.</p> <p>El panel mostró un AUC ROC de 0.956 para miR-638 + SCC-Ag (IC del 95 % 0.888 – 0.990). Se utilizó un valor de corte <math>&gt; 0.20</math>, con una sensibilidad y especificidad del 94,87 % y del 80,00 %.</p>

22	Una nueva firma basada en miARN circulante para el diagnóstico y la predicción del pronóstico del cáncer de cuello uterino en etapa temprana.	Qiu et al	2020	China	Casos y controles	miR-21 miR-125b miR-370 <b>Diagnóstico</b>	Desarrollar una firma molecular basada en miARN circulante para el diagnóstico y la predicción del pronóstico de CCU en etapa temprana.	<p>Se midió la expresión en el suero de 112 casos de pacientes con CCU (SCC y ADC, edades &gt; y &lt; a 50 años, estadios FIGO I – IIa), también en pacientes CIN (n = 45) y controles sanos (n = 90) mediante qRT-PCR.</p> <p>miR-21 aumentó en muestras cancerosas en comparación con sueros de pacientes CIN (p &lt; 0.01) y pacientes sanos (p &lt; 0.001). Por el contrario, expresiones de miR-125b y miR-370 disminuyeron en contraste con CIN (p &lt; 0.001, p &lt; 0.01) y sujetos sanos (p &lt; 0.001, p &lt; 0.001), respectivamente.</p> <p>AUC ROC para miR-21 de 0.783 y 0.689 en la discriminación de pacientes con CCU de pacientes sanos y CIN, respectivamente. Así mismo, valores de AUC ROC de 0.642, 0.735 para miR-125b y valores de 0.822, 0.821 para miR-370 en el mismo orden de discriminación de pacientes. La combinación de miR-21 + miR-125b + miR-370 obtuvo un valor de AUC ROC de 0.912 y 0.897 en la discriminación de pacientes con CCU de personas sanas y pacientes CIN, respectivamente.</p>
23	La inhibición de microrna -766-5p atenúa el desarrollo de cáncer de cuello uterino mediante la regulación de SCAI.	Cai, et al	2020	China	Casos y controles	miR-766.5p <b>Diagnóstico</b>	Investigar la expresión de miR-766-5p en tejidos de pacientes con CCU y el mecanismo regulador entre miR-766-5p y SCAI en el CCU.	<p>Se midió la expresión en 54 tejidos cancerosos y tejidos sanos por qRT-PCR.</p> <p>La expresión de miR-766-5p aumentó en tejidos cancerosos en contraste con tejidos sanos (p &lt; 0.01). La expresión de SCAI fue baja en tejidos cancerosos (p &lt; 0.0001).</p> <p>La curva ROC reveló que miR-766-5p podía discriminar con precisión a los pacientes con CCU de controles sanos con AUC ROC de 0,851 (IC del 95 % de 0.787 – 0.915, p &lt; 0,001,</p>

								mostrando una sensibilidad del 79.1% y especificidad del 82.09%.  La inhibición de miR-766-5p suprimió la proliferación e indujo la apoptosis celular ( $p < 0.01$ ), además detuvo la migración e invasión celular. El ensayo de luciferasa revelaron que SCI era un gen objetivo modulado negativamente por miR-766-5p.
24	Valores diagnósticos de miR-21, miR-124 y M-CSF en pacientes con cáncer de cuello uterino temprano.	Ruan et al	2020	China	Casos y controles	miR-21 miR-124 <b>Diagnóstico</b>	Investigar los valores de diagnóstico de microRNA-21, microRNA-124 y el factor estimulante de colonias de macrófagos en pacientes con cáncer de cuello uterino.	Se midió la expresión en el suero de 68 casos (SCC y ADC, edades entre 45 – 59 años, etapas FIGO I - IV) y 57 controles mediante qRT-PCR.  En comparación con el grupo sano, los sueros de los pacientes tenían una expresión más alta de miR-21 ( $p < 0.05$ ), pero una expresión más baja de miR-124 ( $p < 0.05$ ).  Un valor de AUC ROC de 0.723 para miR-21 (IC del 95 % 0.631 – 0.815). Una especificidad del 58.82 %, sensibilidad del 91.23 % con un valor de corte de 3.855. Un AUC ROC de 0.766 (IC 95 % 0.677 – 0.856. Con una especificidad de 94,12 %, sensibilidad de 57,89 % y un valor de corte de 1,67.
25	La regulación a la baja de miR -599 predice un mal resultado en pacientes con cáncer de cuello uterino y promueve la progresión	Gong et al	2022	China	Cohorte	miR-599 <b>Pronóstico</b>	Investigar el patrón de expresión de miR-599 y su importancia pronóstica en el cáncer de cuello uterino.	Se midió la expresión en 112 pares de tejidos cancerosos (edades $>$ y $<$ a 50 años) y tejidos normales adyacentes mediante qRT-PCR, así como en líneas celulares humanas HeLa, SiHa, CasKi, C33A y en células epiteliales no cancerosas (HaCat).  miR-599 disminuyó en tejidos cancerosos en comparación con los tejidos normales adyacentes ( $p < 0.001$ ). Además, disminuyó en las líneas celulares en contraste con HaCat ( $p < 0.001$ ).



	del cáncer de cuello uterino.							<p>Se dividió a las 112 pacientes según el valor medio de expresión, &gt; a la media en el grupo de alta expresión (n = 50) y &lt; a la media en el grupo de baja expresión (n = 62).</p> <p>Expresiones altas de miR-599 se asoció con la metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.020) y el estadio FIGO avanzado (III) (p = 0.010).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de baja expresión de miR-599 tenían un SG a 5 años más baja, en comparación con el grupo de alta expresión (p = 0.009).</p> <p>COX: miR-599 es un factor de pronóstico independiente para la SG los 5 años (p = 0,020)</p>
26	La sobreexpresión de miR - 3653 está asociada con la infección por VPH y sirve como biomarcador en pacientes con cáncer de cuello uterino.	Cui et al	2022	China	Casos y controles	miR-3653 <b>Diagnóstico</b> <b>Pronóstico</b>	Explorar si el microARN anormal (miR)-3653 está asociado con la infección por VPH e investigar el valor clínico de miR-3653 en el diagnóstico y pronóstico de CCU.	<p>Se midió la expresión en 136 pares de tejidos cancerosos (SCC y ADC, estadios I - IV) y tejidos normales adyacentes mediante qRT-PCR Además se midió en la expresión en tejidos de 101 pacientes como controles y en células cancerosas humanas HeLa, SiHa, C33A y en células epiteliales no cancerosas (HaCat).</p> <p>miR-3653 aumentó en tejidos cancerosos comparación con los tejidos adyacentes (p &lt; 0.05). Así mismo en células cancerosas en contraste con HaCat (p &lt; 0.05). Además, la expresión fue mayor en controles y pacientes VPH + comparadas con controles y pacientes VPH – (VPH 16 y 18) (p &lt; 0.05).</p> <p>El valor medio de expresión (4.44), se utilizó como punto de corte para clasificar a los 136 pacientes en el grupo de alta expresión (&gt; a la</p>

							<p>media n = 70) y el grupo de baja expresión (&lt; a la media n = 66).</p> <p>Expresiones altas de miR-3653 se asociaron con la infección por VPH (p = 0.013), diámetro del tumor &gt; 4cm (p = 0.036), estadio FIGO avanzado (III - IV) (p = 0.022) y metástasis en los ganglios linfáticos (p = 0.006).</p> <p>KM: pacientes en el grupo de alta expresión de miR-3653 tienen una SG a 5 años más corta en contraste con el grupo de baja expresión (p &lt; 0.001).</p> <p>COX: miR-3653 se asocia de forma independiente con la SG de pacientes con CCU (HR de 2.447, IC del 95 % 1.293 – 4.629, p = 0.006).</p> <p>miR-3653 discrimina pacientes con CCU de controles sanos con AUC ROC de 0.915. Un valor de corte de 3.445, sensibilidad de 80.9 % y especificidad de 91.1 %. Además, discrimina controles VPH negativos de VPH positivos con AUC ROC de 0.860, valor de corte de 2.390, sensibilidad de 76.9 % y especificidad de 80.5 %.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

**Anexo 3.** Evaluación de la calidad de los estudios en términos de riesgo de sesgo

<b>Nº</b>	<b>Estudios de casos y controles</b>	<b>JBI %</b>	<b>Riesgo de Sesgo</b>
1	Lee et al., 2014	80 %	Bajo
2	Ma et al., 2014	90 %	Bajo
3	Zhang et al., 2015	70 %	Bajo
4	Park et al., 2017	80 %	Bajo
5	Jiang et al., 2017	60 %	Moderado
6	Sun el al., 2017	70 %	Bajo
7	Park et al, 2019	60 %	Moderado
8	Farzanehpour et al, 2019	60 %	Moderado
9	Shao et al, 2020	50 %	Moderado
10	Du et al., 2020	80 %	Bajo
11	Zheng et al., 2020	80 %	Bajo
12	Qiu et., 2020	70 %	Bajo
13	Cai et al., 2020	60 %	Moderado
14	Ruan et al., 2020	80 %	Bajo
15	Cui et al., 2022	70 %	Bajo
	<b>Estudios de cohorte</b>	<b>JBI %</b>	<b>Riesgo de Sesgo</b>
16	Shen et al., 2013	81.81 %	Bajo
17	Yang et al., 2014	72.72 %	Bajo
18	Azizmohammadi et al.,2017	90.90 %	Bajo
19	Zhou et al.,2017	81.81 %	Bajo
20	Yang et al., 2015	72.72 %	Bajo
21	Wang et al., 2017	72.72 %	Bajo
22	Li et al., 2017	81.81 %	Bajo
23	Pang y Yue, 2017	63.63 %	Moderado
24	Gong et al., 2022	72.72 %	Bajo
	<b>Estudios Experimentales</b>	<b>JBI %</b>	<b>Riesgo de Sesgo</b>
25	Huang et al., 2016	76.92 %	Bajo
26	Sun et al., 2019	53.84 %	Moderado

**Anexo 4.** Evaluación de la calidad de la presente revisión sistemática

Sección	Temas	Si	No	Parcial	Página	
Título	1. Título	x			1	
Resumen	2. Resumen	x			2	
Introducción	3. Razón fundamental	x			4-6	
	4. Objetivos	x			6	
Métodos	5. Criterios de elegibilidad	x			15-16	
	6. Fuentes de información	x			16	
	7. Estrategia de búsqueda	x			16	
	8. Proceso de selección	x			17	
	9. Proceso de recopilación de datos	x			17	
	10. Elementos de datos	x			18	
	11. Evaluación del sesgo del riesgo del estudio	x			19	
	12. Medidas de efecto	x			22-32	
	13. Métodos de síntesis				x	20
	14. Evaluación del sesgo de notificación	x				18
	15. Evaluación de certeza			x		-
	Resultados	16. Selección de estudios	x			16-17
		17. Características del estudio	x			51-74
		18. Riesgo de sesgo en los estudios	x			75
19. Resultados de estudios individuales		x			51-74	
20. Resultados de síntesis					x	-
21. Reportar sesgos					x	-
22. Certeza de la evidencia		x				22-32
Discusión	23. Discusión	x			33-38	
Otra información	24. Registro y protocolo		x		-	
	25. Apoyo		x		-	
	26. Conflicto de intereses		x		-	
	27. Disponibilidad de datos, código y otros materiales	x				50-79

## Anexo 5. Pertinencia aprobada del anteproyecto del Trabajo de Integración Curricular.



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Facultad  
de la Salud  
Humana

MEMORANDO NRO. UNL-FSH-DCLC-MCLG-2023-020  
Loja, 26 de junio del 2023

**PARA:** Dra. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO-FSH**

**DE:** Lic. María del Cisne Loján González.  
**DOCENTE TITULAR DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO-FSH**

**ASUNTO:** Pertinencia anteproyecto trabajo de integración curricular del estudiante Srta. Dolores Tamay

Por medio del presente me permito dar contestación al memorando Nro. UNL-FSH-DCLC-2023-0347-M, de fecha 19 de junio del 2023, en el que se solicita se emita informe de **estructura, coherencia y pertinencia** del Proyecto de Tesis denominado: **“IDENTIFICACIÓN DE microARNs COMO BIOMARCADORES DE PROGRESIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”** de autoría de la Srta. **DOLORES ASUNCIONA TAMAY VEGA** estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, debiendo indicar qué:

Una vez revisado el anteproyecto del trabajo de integración curricular mencionado anteriormente, todos los parámetros incluidos como: tema, problemática, justificación, marco teórico, metodología, cronograma, presupuesto y anexos, **GUARDAN ESTRUCTURA Y COHERENCIA**, por lo que indico a usted que el proyecto es **PERTINENTE**.

Atentamente,



MARIA DEL CISNE  
LOJAN GONZALEZ

Lic. María del Cisne Loján González, M.Sc.  
Directora de Tesis.

## Anexo 6. Certificación de la traducción del resumen

Lic. Yanina Guamán

ENGLISH TEACHER

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés del resumen del Trabajo de Integración Curricular “Identificación de microARNs como biomarcadores de progresión, diagnóstico y pronóstico del cáncer de cuello uterino. Una revisión sistemática”, autoría de Dolores Asunciona Tamay Vega, con número de cédula 1150883864, estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifico en honor a la verdad y autorizo al interesado hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 14 de octubre de 2023



Lic. Yanina Guamán.

CI: 1900489434