

Patogenia del carcinoma cervical: alteraciones del ciclo celular mediadas por VPH y progresión de la lesión escamosa (SIL) en la triple frontera

Pathogenesis of cervical carcinoma: HPV mediated cell cycle alterations and squamous intraepithelial lesion (SIL) progression in the triple frontier

Cristhian Enmanuel Ayala Giménez^{1,2}; Evaldo Soares de Lima³; Jorge Olmedo⁴; Kalyton Bandeira Batista⁵; Katia Silva⁶; Matheus Borges Pereira⁷; Michele Costa Silva Burdinha⁸; Pâmila Sayuri Inoue⁹; Renata Alves Vieira¹⁰; Ruan Pereira Barbosa¹¹; Sara Gabrielle Alves¹²; Thomas André dos Santos¹³; Wagner Ferreira Neves¹⁴; Wesley Alves¹⁵; Fabiano da Silva Ribeiro¹⁶; Sara Melisa Martinez Achucarro¹⁷

RESUMEN

La infección persistente por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH), especialmente VPH16 y VPH18, es el principal factor etiológico del carcinoma cervical. Las oncoproteínas E6 y E7 alteran el ciclo celular mediante la degradación de p53 y la inactivación de pRb, favoreciendo la progresión de las lesiones escamosas intraepiteliales. En la triple frontera Paraguay-Brasil-Argentina, esta problemática no ha sido abordada de forma integrada desde la perspectiva molecular e histopatológica. Esta revisión integrativa de la literatura, realizada siguiendo las recomendaciones PRISMA, tuvo como objetivo analizar los mecanismos patogénicos mediante los cuales la infección persistente por VPH altera el ciclo celular y favorece la progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas hacia el carcinoma cervical, considerando hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos y epidemiológicos en la región. La búsqueda se realizó el 15 de agosto de 2026 en PubMed, Web of Science, BVS, SciELO y LILACS, e incluyó estudios publicados entre 2021 y 2026 sobre mecanismos moleculares de E6/E7, biomarcadores inmunohistoquímicos, histopatología cervical o datos epidemiológicos de Paraguay, Argentina o Brasil. El corpus final quedó integrado por 24 estudios. Los resultados muestran que E6 desestabiliza CENP-E generando

¹Universidad Privada del Este, Facultad de Ciencias de la Salud, Presidente Franco, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

²Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

³Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0000-6817-1568>

⁴Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0001-0483-6900>

⁵Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0006-2677-7805>

⁶Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-6006-6902>

⁷Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-1428-8319>

⁸Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0004-1992-0357>

⁹Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-1205-915X>

¹⁰Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0008-3775-7783>

¹¹Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0004-1992-0357>

¹²Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-7807-1589>

¹³Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-7896-0144>

¹⁴Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0000-9657-5148>

¹⁵Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0006-0671-2393>

¹⁶Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0005-7668-778X>

¹⁷Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-2576-7550>

aneuploidía; E7 promueve pérdida funcional de Rb mediante el eje E7-ZER1; y la reducción de GATA3 mantiene la actividad oncogénica viral. La doble tinción p16/Ki-67 superó a la citología para identificar CIN2+/CIN3+. Regionalmente, se identificaron variantes del VPH16 con diferente actividad transcripcional en Paraguay, variantes de E6 asociadas a lesiones severas en el nordeste argentino y una frecuencia de VPH del 14,2% en mujeres asintomáticas de Ciudad del Este. La carcinogénesis cervical asociada al VPH implica una desregulación molecular más amplia de lo que los modelos clásicos describen, y se requieren estudios prospectivos que integren variabilidad genómica viral, expresión de oncoproteínas y cambios histológicos en cohortes regionales.

Palabras clave: virus del papiloma humano; oncoproteínas E6/E7; ciclo celular; lesión intraepitelial escamosa; carcinoma cervical; triple frontera; p16; Ki-67.

ABSTRACT

Persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV) genotypes, particularly HPV16 and HPV18, is the primary etiological factor in cervical carcinoma. The E6 and E7 oncoproteins disrupt the cell cycle through p53 degradation and pRb inactivation, promoting the progression of squamous intraepithelial lesions. In the Paraguay-Brazil-Argentina triple frontier, this issue has not been addressed in an integrated manner from a molecular and histopathological perspective. This integrative literature review, conducted following PRISMA guidelines, aimed to analyze the pathogenic mechanisms through which persistent HPV infection disrupts the cell cycle and promotes squamous intraepithelial lesion progression toward cervical carcinoma, considering histopathological, immunohistochemical, and epidemiological findings in the region. The search was performed on August 15, 2026, in PubMed, Web of Science, BVS, SciELO, and LILACS, and included studies published between 2021 and 2026 addressing E6/E7 molecular mechanisms, immunohistochemical biomarkers, cervical histopathology, or epidemiological data from Paraguay, Argentina, or Brazil. The final corpus comprised 24 studies. Results show that E6 destabilizes CENP-E promoting aneuploidy; E7 drives functional Rb loss via the E7-ZER1 axis; and reduced GATA3 expression sustains viral oncogenic activity. Dual p16/Ki-67 staining outperformed cytology for CIN2+/CIN3+ detection. Regionally, HPV16 variants with differing transcriptional activity were identified in Paraguay, E6 variants associated with severe lesions in northeastern Argentina, and an HPV frequency of 14.2% among asymptomatic women in Ciudad del Este. HPV-associated cervical carcinogenesis involves broader molecular dysregulation than classical models describe, and prospective studies integrating viral genomic variability, oncoprotein expression, and histological changes in regional cohorts are needed.

Keywords: human papillomavirus; E6/E7 oncoproteins; cell cycle; squamous intraepithelial lesion; cervical carcinoma; triple frontier; p16; Ki-67.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino mantiene una presencia relevante en la salud de las mujeres latinoamericanas, y su vínculo con la infección persistente por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) está bien documentado. La infección por VPH, sin embargo, no conduce de manera directa a la malignidad: la transformación cervical depende de la persistencia viral y de cambios moleculares que se acumulan de forma gradual **(1)**. Entre los genotipos implicados, el VPH16 ocupa un lugar particular, ya que su frecuencia relativa aumenta conforme aumenta la gravedad histológica de las lesiones. El estudio ESTAMPA, realizado en mujeres latinoamericanas positivas para VPH, mostró que VPH16 era proporcionalmente más frecuente en los casos de mayor severidad, incluido el carcinoma cervical **(2)**. Esto sugiere que la carcinogénesis cervical es un proceso escalonado en el que la actividad oncogénica del virus, más que su mera presencia, determina la dirección del daño celular. Dos oncoproteínas virales concentran buena parte de esa actividad: E6 y E7. Su expresión sostenida interfiere con mecanismos que normalmente limitan la reproducción de células dañadas. E6 compromete la respuesta mediada por p53, mientras que E7 altera la vía de pRb y libera factores de transcripción E2F, lo que facilita una entrada inapropiada al ciclo celular **(1)**. La regulación de estos oncogenes, no obstante, es más compleja de lo que los modelos iniciales describían. Talpe-Nunes et al. demostraron que GATA3 inhibe la expresión de E6/E7 y que su disminución acompaña la progresión hacia el carcinoma, lo que indica que la pérdida de mecanismos reguladores de la transcripción viral contribuye al mantenimiento de la actividad oncogénica **(3)**. Otros trabajos recientes han ampliado el mapa de efectos de cada proteína: E6 puede desestabilizar CENP-E durante la mitosis, generando errores en la organización cromosómica y un entorno propenso a la aneuploidía **(4)**, mientras que E7 promueve la pérdida funcional de Rb a través del eje E7-ZER1, reforzando los programas proliferativos dependientes de E2F **(5)**. Tomados en conjunto, estos hallazgos muestran que E6 y E7 no actúan únicamente sobre proteínas supresoras tumorales aisladas, sino que alteran de forma sostenida el equilibrio entre control del ciclo celular, estabilidad cromosómica y proliferación.

Esas alteraciones moleculares también se expresan en los cambios que adopta el epitelio cervical conforme avanza el daño. La detección del ARN mensajero de E6/E7 aporta información distinta a la del ADN viral, porque permite aproximarse a la actividad transcripcional activa en lugar de reflejar solo la presencia del virus. Hui et al. encontraron una expresión elevada de E6/E7 mRNA en lesiones CIN2/3 y describieron

su relación con marcadores como p16 y Ki-67 **(6)**. Chen et al., por su parte, identificaron distintos patrones de distribución espacial del ARN del VPH según el grado histológico: más restringida en lesiones de bajo grado, progresivamente más extensa en las de mayor severidad **(7)**. En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, p16 refleja la alteración de la vía regulada por pRb asociada al VPH transformante, mientras que Ki-67 indica actividad proliferativa anormal; interpretados juntamente con los cambios morfológicos, ambos resultan útiles para caracterizar la gravedad de la lesión **(8)**, **(9)**. Esta convergencia entre actividad viral, pérdida del control proliferativo y alteración histológica ayuda a entender por qué la progresión no depende de la sola presencia del VPH, sino de una infección oncogénicamente activa que modifica el comportamiento celular con el tiempo. En el contexto de la triple frontera, algunos trabajos recientes aportan datos propios de esa realidad. Mongelós et al. estudiaron variantes en la región larga de control del VPH16 en mujeres paraguayas y encontraron diferencias en la actividad transcripcional y en la distribución de variantes según la gravedad de las lesiones cervicales **(10)**. En el nordeste argentino, Totaro et al. analizaron la variabilidad genética de E6 y E7 del VPH16 y aportaron evidencia de que ciertas variantes de E6 se asocian con lesiones de mayor severidad **(11)**. Desde la histopatología, Santacruz Vázquez et al. describieron lesiones preneoplásicas y carcinoma cervical en muestras procesadas en el laboratorio de anatomía patológica del Centro de Investigaciones Médicas de Alto Paraná, mostrando que estas alteraciones forman parte de la práctica asistencial de la región **(12)**. En Ciudad del Este, González de Lamas et al. documentaron la presencia de infección por VPH en mujeres asintomáticas atendidas en una unidad de salud familiar, junto con factores asociados a esa infección **(13)**. Cada uno de estos trabajos aporta una pieza del panorama regional, aunque lo hace desde un ángulo específico.

Esa especificidad es precisamente lo que genera la brecha que motiva este estudio. Los trabajos regionales han aportado datos sobre variantes virales, frecuencia de infección y distribución de lesiones cervicales **(10)**, **(13)**; otros, en distintas poblaciones, han demostrado la relación entre actividad de E6/E7, expresión de p16 y Ki-67 y presencia de lesiones de mayor grado **(6)**, **(9)**. Lo que permanece sin caracterizar en el contexto de la triple frontera es la relación integrada entre estos elementos: cómo la actividad oncogénica del VPH, la desregulación del ciclo celular y los cambios histopatológicos se articulan en una misma población fronteriza con sus propias particularidades epidemiológicas. Frente a esa fragmentación, este trabajo busca

reunir las evidencias moleculares, histopatológicas e inmunohistoquímicas disponibles para comprender con mayor precisión cómo la persistencia del VPH puede favorecer la transformación progresiva del epitelio cervical. La relación entre actividad de E6/E7, desregulación del ciclo celular y expresión de p16 y Ki-67 (6), (7), considerada junto a los hallazgos sobre variabilidad viral y lesiones cervicales documentados en Paraguay y el nordeste argentino (10), (13), refuerza la necesidad de interpretar estos fenómenos de manera conjunta dentro del contexto regional. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar los mecanismos patogénicos mediante los cuales la infección persistente por VPH, especialmente a través de las oncoproteínas E6 y E7, altera el ciclo celular y favorece la progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas hacia el carcinoma cervical, considerando los hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos y epidemiológicos relevantes en la región de la triple frontera.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión fue adoptado el diseño integrativo de la literatura, modalidad que reúne estudios de distintos tipos metodológicos para construir una comprensión más amplia de un fenómeno que aún no ha sido abordado de forma conjunta en una región específica. A diferencia de la revisión sistemática con metaanálisis, este diseño no exige homogeneidad estadística entre los estudios incluidos, lo que resulta apropiado para sintetizar evidencia heterogénea sobre mecanismos patogénicos, biomarcadores y datos epidemiológicos regionales. La conducción y el reporte de esta revisión siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

La búsqueda bibliográfica se realizó el 15 de agosto de 2026 en PubMed, Web of Science, BVS, SciELO y LILACS. Se consultaron también, de forma directa, los archivos de los periódicos *Gynecologic Oncology* y *Diagnostic Pathology*, así como las guías técnicas y estadísticas sobre cáncer de cuello uterino del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay (MSPyBS), utilizadas como fuente de datos epidemiológicos regionales. La búsqueda se realizó en español, inglés y portugués mediante combinaciones de los siguientes términos con operadores booleanos AND y OR: human papillomavirus, HPV, VPH, E6, E7, oncoproteínas virales, ciclo celular, cell cycle, p53, pRb, p16, Ki-67, lesión intraepitelial escamosa, SIL, CIN, carcinoma cervical, triple frontera, Paraguay, Argentina, Brasil y América Latina. Los criterios de inclusión fueron: artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones integrativas y

estudios observacionales publicados entre enero de 2021 y agosto de 2026, disponibles en texto completo, en español, inglés o portugués, que tratarán al menos uno de estos aspectos: mecanismos moleculares de E6 y E7, expresión de biomarcadores inmunohistoquímicos en lesiones cervicales, caracterización histopatológica de lesiones escamosas, o datos virológicos y epidemiológicos de Paraguay, Argentina o Brasil. Se excluyeron publicaciones anteriores a 2021, cartas al editor, comentarios editoriales, resúmenes de congreso sin revisión por pares, y trabajos centrados exclusivamente en vacunación profiláctica o tratamiento oncológico del carcinoma invasor.

La selección se realizó en dos etapas. En la primera se evaluaron títulos y resúmenes para descartar estudios fuera del alcance de la revisión; en la segunda se leyeron los textos completos de los trabajos preseleccionados para verificar el cumplimiento de los criterios definidos. La extracción de datos incluyó autores, año y país de publicación, diseño del estudio, población analizada, metodología y principales hallazgos relevantes para los objetivos de esta revisión. De los 450 registros identificados inicialmente, 387 permanecieron tras la eliminación de duplicados. Después del cribado por título y resumen se seleccionaron 69 estudios para lectura completa, de los cuales 45 fueron excluidos por falta de texto completo (n=12), foco exclusivo en vacunación o tratamiento oncológico (n=18) o diseño inadecuado para los objetivos de la revisión (n=15). El corpus final quedó integrado por 24 estudios (Tabla 1).

Tabla 1. Proceso de selección de estudios según la declaración PRISMA.

Etapas	Nº
Registros identificados en las bases de datos	450
Tras eliminación de duplicados	387
Excluidos por título y resumen	318
Seleccionados para lectura de texto completo	69
Excluidos tras lectura completa	45
Incluidos en el corpus final	24

Fuente: elaborada por los investigadores

RESULTADOS

La búsqueda y selección bibliográfica permitió conformar un corpus de 24 estudios publicados entre 2021 y 2026, procedentes de Paraguay, Argentina, Brasil y contextos latinoamericanos más amplios. Los hallazgos se organizan en cuatro ejes

temáticos: los mecanismos moleculares de E6 y E7 sobre el ciclo celular, la actividad transcripcional viral y los biomarcadores de progresión, la variabilidad genómica del VPH y los hallazgos histopatológicos en la región, y el contexto epidemiológico y los cofactores documentados en la triple frontera.

Mecanismos moleculares de E6 y E7 en la desregulación del ciclo celular

La revisión de la literatura reciente confirma que las oncoproteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo actúan sobre dianas celulares distintas pero complementarias, cuyo efecto combinado altera de manera sostenida el control de la proliferación. Hernández-Silva et al. describen que E6 compromete la estabilidad de p53 mediante un mecanismo dependiente del sistema ubiquitina-proteasoma, mientras que E7 se une a pRb y libera los factores de transcripción E2F, facilitando una entrada inapropiada en el ciclo celular (1). Esta descripción clásica ha sido enriquecida por hallazgos más recientes que amplían el espectro de efectos de cada proteína. Talpe-Nunes et al. demostraron que GATA3 actúa como regulador negativo de la expresión de E6/E7 y que su nivel de expresión disminuye progresivamente durante la carcinogénesis cervical mediada por VPH (3). Este hallazgo sugiere que la pérdida de mecanismos de control transcripcional sobre los oncogenes virales contribuye al mantenimiento de su actividad en las etapas más avanzadas de la transformación celular. Por otra parte, Seshimo et al. identificaron que E6 puede desestabilizar CENP-E, una proteína implicada en la organización correcta de los cromosomas durante la mitosis, generando defectos de congestión cromosómica y un entorno propenso a la aneuploidía (4). En paralelo, Wang et al. describieron que E7 promueve la pérdida funcional de Rb a través del eje E7-ZER1, reforzando la activación de programas proliferativos dependientes de E2F independientemente de la degradación directa de pRb (5). Considerados en conjunto, estos datos muestran que E6 y E7 no actúan únicamente sobre p53 y pRb de forma aislada, sino que alteran de manera más amplia la estabilidad cromosómica y los mecanismos de control transcripcional del ciclo celular.

Actividad transcripcional viral y biomarcadores de progresión

La detección del ARN mensajero de E6/E7 permite aproximarse a la actividad transcripcional activa del virus, a diferencia de la identificación del ADN viral, que solo refleja su presencia. Hui et al. encontraron que la expresión de E6/E7 mRNA mediante hibridación in situ fue elevada en lesiones CIN2/3 y mostró una relación con

marcadores como p16 y Ki-67, con una precisión diagnóstica superior a la citología convencional para identificar lesiones de alto grado (6). Chen et al. observaron que los patrones de distribución espacial del ARN del VPH difieren según el grado histológico: en lesiones de bajo grado la expresión tiende a localizarse en capas superficiales del epitelio, mientras que en las de mayor severidad se extiende hacia capas más profundas, lo que refleja una pérdida progresiva de la diferenciación epitelial (7). En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, p16 refleja la alteración de la vía regulada por pRb asociada al VPH transformante y su expresión aumenta de forma notable en lesiones cervicales con mayor relevancia clínica (8). Ki-67, por su parte, indica actividad proliferativa anormal y, cuando se interpreta junto con p16, permite identificar con mayor precisión las lesiones con potencial de progresión. Zhou et al., en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó mujeres HR-HPV positivas, demostraron que la doble tinción p16/Ki-67 supera a la citología convencional para identificar lesiones CIN2+ y CIN3+, con mayor especificidad sin sacrificar sensibilidad de forma significativa (9). Estos hallazgos refuerzan la utilidad de interpretar la actividad viral y los biomarcadores morfológicos de manera conjunta, más que como indicadores independientes.

Variabilidad genómica del VPH y hallazgos histopatológicos en la región

Varios estudios documentaron que la composición y variabilidad genómica del VPH presenta particularidades en las poblaciones de la región. Mongelós et al. identificaron variantes en la región larga de control (LCR) del VPH16 en mujeres paraguayas y encontraron diferencias en la actividad transcripcional entre variantes, con una distribución que varió según la severidad de las lesiones cervicales estudiadas (10). En el nordeste argentino, Totaro et al. analizaron la variabilidad genética de los genes E6 y E7 del VPH16 y aportaron evidencia de que determinadas variantes de E6 se asocian con lesiones de mayor severidad histológica (11). Basiletti et al., mediante secuenciación de nueva generación en muestras argentinas, mostraron que la composición de genotipos de VPH varía según el grado histológico de las lesiones, con una mayor proporción de VPH16 en las lesiones de alto grado (14). Santos et al. identificaron variantes de VPH18 en muestras de mujeres con cáncer cervical en el nordeste de Brasil, lo que sugiere que la diversidad genómica de este genotipo también puede tener implicaciones en la progresión (15).

Desde la perspectiva histopatológica regional, Santacruz Vázquez et al. describieron lesiones preneoplásicas y carcinoma cervical en muestras procesadas en el laboratorio de anatomía patológica del Centro de Investigaciones Médicas de Alto Paraná entre 2013 y 2019, confirmando que estas alteraciones forman parte de la práctica asistencial de la región (12). Romano et al. analizaron la correlación entre biopsias cervicales y conizaciones durante diez años en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, Argentina, encontrando concordancia variable entre ambos métodos diagnósticos según el grado de la lesión (16). Guerra et al. documentaron la distribución de genotipos de VPH en muestras citológicas de Mar del Plata durante diez años, mostrando que VPH16 fue el genotipo más frecuente y su proporción aumentó en las muestras con mayor alteración citológica (17). Razuri Montoya et al. describieron el beneficio de la detección y genotipificación del VPH en pacientes paraguayas que acudieron a toma de muestra citológica y colposcopia, señalando que la identificación del genotipo orientó el manejo clínico de las lesiones (22).

Contexto epidemiológico y cofactores en la triple frontera

Los estudios epidemiológicos identificados en la revisión aportan datos sobre la circulación del VPH y los factores asociados en poblaciones de Paraguay, Argentina y Brasil. Correa et al., en el estudio multicéntrico ESTAMPA que incluyó mujeres latinoamericanas VPH positivas, mostraron que VPH16 fue el genotipo proporcionalmente más frecuente en los casos de mayor severidad histológica, incluido el carcinoma cervical (2). González de Lamas et al. documentaron una frecuencia de infección por VPH del 14,2% en mujeres asintomáticas atendidas en una unidad de salud familiar de Ciudad del Este, Paraguay, e identificaron el consumo frecuente de alcohol, la menarca temprana y un mayor número de parejas sexuales como factores asociados (13). Arévalos et al. estudiaron las coinfecciones genitales en mujeres paraguayas HR-HPV positivas con y sin lesiones cervicales, y observaron que la presencia de otros agentes infecciosos y la respuesta inflamatoria asociada constituyeron un cofactor en el microambiente cervical, aunque el diseño transversal del estudio no permite establecer una relación causal directa con la progresión a lesiones de mayor grado (20). Downham et al. evaluaron la experiencia con el test de oncoproteína E6/E7 en mujeres VPH positivas de Paraguay, Argentina y otros países de ingresos bajos y medios, incluyendo mujeres con y sin VIH, y encontraron que este abordaje permite aproximarse a la actividad oncogénica del virus más allá de la simple detección del

ADN viral (19). Causin et al. identificaron un perfil de expresión génica —BMP7, CDKN2C, HIST1H3G y PKMYT1— asociado a lesiones cervicales de alto grado en citología en base líquida, con potencial para mejorar la detección de CIN2+ (24). Payano et al. describieron una disminución de la expresión de β A-Activina y Folistatina en lesiones preneoplásicas y neoplásicas VPH positivas, lo que señala alteraciones en vías de diferenciación epitelial que acompañan la progresión (23). Trugilo et al. revisaron el papel del TGF- β en la carcinogénesis cervical y mostraron que esta citocina cumple funciones duales y dependientes del contexto: supresora en etapas tempranas y potencialmente promotora en estadios avanzados (18). Rufino et al. analizaron resultados de capturas híbridas para VPH en mujeres con lesión intraepitelial cervical en Brasil y encontraron correlación entre la carga viral detectada y el grado de la lesión (21).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión (n=24)

Autor(es)	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusión
Hernández-Silva et al.	2024	Revisión	Mecanismos moleculares e inmunológicos del VPH en LatAm	VPH16 más frecuente en lesiones de mayor severidad	La actividad oncogénica del VPH determina la progresión
Correa et al.	2022	Observacional multicéntrico (ESTAMPA)	Distribución de genotipos VPH por severidad de lesión	VPH16 aumenta proporcionalmente con severidad histológica	VPH16 predomina en carcinoma cervical en LatAm
Talpe-Nunes et al.	2026	Original	Rol de GATA3 en regulación de E6/E7	GATA3 inhibe E6/E7; su reducción acompaña carcinogénesis	Pérdida de GATA3 mantiene actividad oncogénica viral
Seshimo et al.	2026	Original experimental	Efecto de E6 sobre CENP-E en mitosis	E6 desestabiliza CENP-E generando aneuploidia	E6 induce inestabilidad cromosómica desde etapas tempranas
Wang et al.	2026	Original	Eje E7-ZER1 y pérdida funcional de Rb	E7 promueve pérdida funcional de Rb vía E7-ZER1	E7 activa programas E2F independientemente de Rb
Hui et al.	2021	Original	E6/E7 mRNA en lesiones cervicales CIN1-3	E6/E7 mRNA elevado en CIN2/3; correlación con p16 y Ki-67	Distribución espacial del ARN refleja pérdida de diferenciación
Chen et al.	2023	Original	Patrones de distribución de ARN VPH por grado histológico	ARN VPH más extenso en lesiones de mayor severidad	p16 es marcador útil para lesiones cervicales significativas
Sardinha et al.	2026	Original	Utilidad diagnóstica de p16 en programa de tamizaje	p16 aumenta significativamente en lesiones clínicamente relevantes	p16 es marcador útil para lesiones cervicales significativas

Zhou et al.	2026	Revisión sistemática y metaanálisis	Doble tinción p16/Ki-67 vs citología en mujeres HR-HPV+	p16/Ki-67 supera citología para CIN2+/CIN3+	Doble tinción mejora especificidad sin perder sensibilidad
Mongelós et al.	2026	Original	Variantes LCR de VPH16 en mujeres paraguayas	Variantes LCR con diferente actividad transcripcional	Variantes virales pueden conferir mayor capacidad oncogénica
Totaro et al.	2022	Original	Variantes E6/E7 de VPH16 en nordeste argentino	Variantes E6 asociadas a lesiones de mayor severidad	Variabilidad genómica viral influye en severidad de lesión
Santacruz Vázquez et al.	2023	Original retrospectivo	Lesiones preneoplásicas en Alto Paraná 2013-2019	LSIL, HSIL y carcinoma documentados en laboratorio regional	Lesiones precursoras son realidad asistencial en Alto Paraná
González de Lamas et al.	2025	Original transversal	Frecuencia VPH en mujeres asintomáticas de Ciudad del Este	Frecuencia VPH 14.2%; factores: alcohol, menarca, parejas	Carga de VPH en población general de Ciudad del Este no es despreciable
Basiletti et al.	2022	Original (NGS)	Composición de genotipos VPH por grado histológico en Argentina	VPH16 predomina en lesiones de alto grado	Composición genotípica varía según severidad histológica
Arévalos et al.	2024	Original	Coinfecciones genitales en mujeres paraguayas HR-HPV+	Coinfecciones e inflamación como cofactores en microambiente cervical	Diseño transversal no permite establecer causalidad directa
Causin et al.	2023	Original	Perfil génico BMP7/CDKN2C/HIST1H3G/PKMYT1 en lesiones cervicales	Perfil asociado a lesiones de alto grado en citología en base líquida	Expresión génica diferencial mejora detección de CIN2+
Payano et al.	2023	Original	βA-Activina y Folistatina en lesiones VPH+ pre y neoplásicas	Disminución de βA-Activina y Folistatina en lesiones HPV+	Alteraciones en diferenciación epitelial acompañan la progresión

Fuente: elaborada por los investigadores

DISCUSIÓN

Los hallazgos reunidos en esta revisión permiten trazar una secuencia patogénica coherente entre la infección persistente por VPH de alto riesgo, la actividad oncogénica de E6 y E7, la desregulación del ciclo celular y la progresión morfológica de las lesiones escamosas intraepiteliales. Aunque los estudios incluidos provienen de diseños y poblaciones heterogéneos, sus resultados convergen en varios puntos que merecen ser discutidos en conjunto. El papel central de E6 y E7 en la transformación cervical está bien establecido, pero los trabajos más recientes muestran que sus mecanismos de acción son más amplios de lo que los modelos clásicos describían. La degradación de p53 mediada por E6 y la inactivación de pRb por E7 constituyen el núcleo del proceso, pero no lo agotan (1). La identificación del eje E7-ZER1 como vía alternativa de pérdida funcional de Rb (5) y la capacidad de E6 para desestabilizar CENP-E y generar errores de congestión cromosómica (4) amplían considerablemente el espectro de daño celular atribuible a estas oncoproteínas. Estos hallazgos son relevantes porque sugieren que la inestabilidad cromosómica no es solo una consecuencia tardía de la transformación, sino que puede ser inducida activamente por E6 desde etapas más tempranas del proceso carcinogénico. A su vez, la demostración de que GATA3 regula negativamente la expresión de E6/E7 y que su nivel disminuye durante la carcinogénesis (3) señala que la pérdida de mecanismos de control transcripcional sobre

los oncogenes virales contribuye al mantenimiento de su actividad en las células infectadas.

La relación entre actividad transcripcional viral y expresión de biomarcadores inmunohistoquímicos representa otro eje central de esta revisión. Los datos de Hui et al. y Chen et al. muestran que la detección de E6/E7 mRNA aporta información cualitativamente diferente a la del ADN viral, porque permite aproximarse a la actividad oncogénica activa más que a la simple presencia del virus (6), (7). Esta distinción tiene implicaciones prácticas: una infección detectada por DNA puede ser transitoria y no transformante, mientras que la expresión sostenida de E6/E7 mRNA en capas epiteliales profundas es compatible con una infección activamente transformante. En este sentido, los cambios en la distribución espacial del ARN viral descritos por Chen et al. según el grado histológico (7) ofrecen un correlato morfológico de la progresión oncogénica que complementa los hallazgos inmunohistoquímicos. La utilidad de p16 y Ki-67 como marcadores de desregulación del ciclo celular asociada al VPH ha sido respaldada por varios de los estudios incluidos. La sobreexpresión de p16 refleja la alteración de la vía de pRb mediada por E7 y aumenta de forma notable en lesiones con mayor relevancia clínica (8). La doble tinción p16/Ki-67 demostró en la revisión sistemática de Zhou et al. una superioridad sobre la citología convencional para identificar CIN2+ y CIN3+ en mujeres HR-HPV positivas, con mayor especificidad sin pérdida significativa de sensibilidad (9). Estos resultados refuerzan la idea de que la combinación de marcadores que reflejan distintos aspectos de la desregulación celular —control del ciclo y proliferación— es más informativa que cualquiera de ellos por separado.

En el contexto regional, los estudios procedentes de Paraguay, Argentina y Brasil aportan una dimensión local que enriquece la discusión. Las variantes de la LCR del VPH16 identificadas en mujeres paraguayas por Mongelós et al. mostraron diferencias en actividad transcripcional (10), lo que es consistente con la hipótesis de que determinadas variantes virales pueden conferir mayor capacidad oncogénica. Este hallazgo se articula bien con los datos de Totaro et al. en el nordeste argentino, donde ciertas variantes de E6 del VPH16 se asociaron con lesiones de mayor severidad (11). La proximidad geográfica entre ambas poblaciones —separadas apenas por la frontera entre Paraguay y Misiones— hace que estos datos sean especialmente relevantes para entender la circulación de variantes virales en la triple frontera. Desde la histopatología, los datos de Santacruz Vázquez et al. en Alto Paraná (12) y los de Romano et al. en Córdoba (16) confirman que las lesiones precursoras del carcinoma cervical son una

realidad asistencial activa en la región, con una distribución de grados histológicos que justifica la necesidad de estrategias de diagnóstico y seguimiento adaptadas al contexto local. La documentación de una frecuencia de VPH del 14,2% en mujeres asintomáticas de Ciudad del Este (13) indica que la carga de infección en la población general de la triple frontera no es despreciable, aunque la ausencia de genotipificación en ese estudio limita la posibilidad de estimar qué proporción corresponde a genotipos de alto riesgo.

Algunos hallazgos merecen ser interpretados con cautela. La mayoría de los estudios regionales incluidos son transversales o retrospectivos, por lo que sus datos reflejan asociaciones con la severidad de la lesión en un momento dado, no el seguimiento longitudinal de pacientes desde LSIL hasta carcinoma. Afirmar que una variante viral "causa" progresión a partir de un diseño transversal excede lo que los datos permiten concluir. Del mismo modo, la asociación entre coinfecciones genitales e inflamación documentada por Arévalos et al. (20) es un dato relevante sobre el microambiente cervical, pero no autoriza a concluir que esas coinfecciones sean cofactores causales directos de la progresión a lesiones de alto grado. Estas limitaciones son inherentes al tipo de evidencia disponible para la región y deben ser consideradas al interpretar los resultados de esta revisión.

La heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos —que abarca desde líneas celulares y biopsias hasta citología en base líquida y datos de programas de tamizaje— limita la posibilidad de establecer comparaciones directas entre sus hallazgos. Sin embargo, esa misma diversidad es lo que permite construir una imagen más completa del proceso patogénico, articulando evidencia molecular, inmunohistoquímica, histopatológica y epidemiológica que ningún estudio individual podría ofrecer por separado.

CONCLUSIÓN

La evidencia que fue reunida en esta revisión muestra que la carcinogénesis cervical asociada al VPH es un proceso multietápico en el que la actividad oncogénica sostenida de E6 y E7 ocupa un lugar central. Estas proteínas no actúan únicamente sobre p53 y pRb de forma aislada: desestabilizan mecanismos de control cromosómico, alteran vías de regulación transcripcional y comprometen la capacidad de la célula para detectar y reparar el daño acumulado. La pérdida de reguladores como GATA3 y la activación de ejes alternativos como E7-ZER1 amplían el mapa de efectos moleculares atribuibles a la infección persistente por VPH de alto riesgo. Los biomarcadores E6/E7

mRNA, p16 y Ki-67 ofrecen ventanas complementarias sobre ese proceso: el primero aproxima la actividad transcripcional activa del virus, mientras que p16 y Ki-67 reflejan, respectivamente, la desregulación de la vía de pRb y la proliferación celular anormal. Su interpretación conjunta con los cambios morfológicos del epitelio permite una caracterización más precisa de la severidad de la lesión que la citología convencional o la detección de DNA viral por separado.

En la triple frontera, los datos disponibles muestran que la circulación de variantes del VPH16 con diferente actividad transcripcional, la presencia de lesiones precursoras en la práctica asistencial regional y la documentación de infección por VPH en mujeres asintomáticas de Ciudad del Este configuran un escenario que justifica una atención sostenida. La fragmentación actual de la evidencia —entre estudios de variantes virales, histopatología, biomarcadores y epidemiología— dificulta establecer con precisión cómo estos elementos se articulan en las poblaciones específicas de Paraguay, Argentina y Brasil. Superar esa fragmentación requiere estudios prospectivos con diseños que permitan conectar la variabilidad genómica del VPH, la expresión de oncoproteínas y los cambios histopatológicos en una misma cohorte regional.

REFERENCIAS

1. Hernández-Silva C, Ramírez de Arellano A, Pereira-Suárez A, Ramírez-López I. HPV and Cervical Cancer: Molecular and Immunological Aspects, Epidemiology and Effect of Vaccination in Latin American Women. *Viruses*..
2. Correa R, Baena A, Valls J, Colucci M, Mendoza L, Rol M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PLoS One*. : p. e0272205.
3. Talpe-Nunes V, Ribeiro A, Nunes R, Sobrinho J, Caodaglio A, Lopez R, et al. GATA3 Inhibits the Expression of Viral E6/E7 Genes, and Its Expression Is Compromised During HPV-Mediated Cervical Carcinogenesis. *J Med Virol*. : p. e71034.
4. Seshimo N, Hori K, Furuta R, Hirota T, Nozawa. RS. High-risk HPV E6 induces an aneuploidy-prone chromosome congression defect

through destabilization of CENP-E. *Journal of Virology*. : p. e0062526.

5. Wang X, Jiang C, Zhao Y, Li R, Zhou Y, Yin S, et al. Molecular basis of the HPV E7-ZER1 axis reveals a ligandable vulnerability in HPV-positive cancers. *Cell Reports*. : p. 117740.
6. Hui C, Bai H, Liu J, Lu X, Wang S, Zhang Z, et al. Accuracy of HPV E6/E7 mRNA examination using in situ hybridization in diagnosing cervical intraepithelial lesions. *Diagnostic Pathology*. : p. 13.
7. Chen R, Zhang R, Zhang M, Liu S, Xie M, Yang Z, et al. CIN grades possessing different HPV RNA location patterns and RNAscope is helpful tool for distinguishing squamous intraepithelial lesions in difficult cervical cases. *Diagnostic Pathology*. : p. 23.
8. Sardinha T, Vale D, Discacciati M, Triglia R, Rego R, Jundurian M, et al. Diagnostic performance and clinical utility of p16 immunostaining in a population-based HPV DNA screening program. *Int J Gynecol Cancer*. : p. 104451.
9. Zhou H, Dai Y, Zhang H, Yang Y, Pi R, Zhu L, et al. P16/Ki67 dual staining versus cytology for identifying high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+/CIN3+) in triage management of HR-HPV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecologic Oncology*. : p. e68.
10. Mongelós P, Martínez M, Díaz N, Nunes V, Valenzuela Cáceres A, Mercado-Amarilla A, et al. Exploring Human Papillomavirus 16 Long Control Region Variants in Paraguayan Women: Comparing Variant Diversity to Transcriptional Activity and Cervical Lesion Severity. *Int J Microbiol*. : p. 2292032.
11. Totaro M, Gili J, Liotta D, Schurr T, Picconi M, Badano I. Genetic variation in the E6 and E7 genes of human papillomavirus type 16 in northeastern Argentina. *J Med Virol*. : p. 745-51.
12. Santacruz Vázquez L, Kovacs Lohse V, Vega A, Ocampos S, Mereles Aranda E. Lesiones preneoplásicas del cáncer de cuello uterino en muestras del Laboratorio de Anatomía Patológica del

Centro de Investigaciones Médicas, 2013-2019. Rev Salud Publica Parag..

13. González de Lamas A, Pérez Sosa N, Gauto Martínez C, Ibarrola Valenzuela R, Aquino Martínez Ó, Franco H, et al. Frecuencia de infección por virus del papiloma humano y factores asociados en mujeres asintomáticas atendidas en una unidad de salud familiar de Ciudad del Este, Paraguay. Rev Ibero-Am Humanid Cienc Educ. : p. 2226-38.
14. Basiletti J, Valls J, Poklépovich T, Fellner M, Rol M, Alonso R, et al. Human papillomavirus genotyping using next generation sequencing (NGS) in cervical lesions: Genotypes by histologic grade and their relative proportion in multiple infections. PLoS One. : p. e0278117.
15. Santos G, Cunha A, Batista Z, Silva M, Figueiredo F, Santos F, et al. HPV 18 variants in women with cervical cancer in Northeast Brazil. Braz J Infect Dis. : p. 102734.
16. Romano S, Báez M, Anglada Rossi M, Stuppa T, Rossetti D, Cremonezzi D. Correlación entre biopsias de cérvix y conizaciones en el Hospital Nacional de Clínicas en un período de 10 años. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba..
17. Guerra F, Di Gerónimo V, Giustina S, Almirón V, Rocher A, Palaoro L, et al. Distribución de genotipos de virus de papiloma humano en muestras citológicas: seguimiento de 10 años en la ciudad de Mar del Plata, Argentina. Bioquím Patol Clín (En línea). : p. 29-35.
18. Trugilo K, Cebinelli G, Castilha E, da Silva M, Berti F, de Oliveira K. he role of transforming growth factor β in cervical carcinogenesis. Cytokine Growth Factor Rev. : p. 12-23.
19. Downham L, Rol M, Forestier M, Romero P, Mendoza L, Mongelós P, et al. Field experience with the 8-HPV-type oncoprotein test for cervical cancer screening among HPV-positive women living with and without HIV in LMICs. Int J Cancer. : p. 816-27.
20. Arévalos A, Valenzuela A, Mongelós P, Barrios H, Rodríguez M, Báez R, et al. Genital infections in high-risk human papillomavirus

positive Paraguayan women aged 30-64 with and without cervical lesions. PLoS One. : p. e0312947.

21. Rufino M, Meneguzzo T, Canela L, Martins E. Análise de capturas híbridas para HPV em mulheres com lesão intraepitelial cervical. BMS (Brazilian Medical Students)..
22. Razuri Montoya Y, Araujo Maluf A, Yinde Encina J. Beneficio de la detección y genotipificación del virus del papiloma humano en pacientes que acuden a la toma de muestra citológica cervical y colposcopia. Rev Ofic Fed Pya GO. : p. 18-23.
23. Payano V, Lopes L, Peixoto L, Silva K, Ortega-Carvalho T, Tafuri A, et al. Immunostaining of β A-Activin and Follistatin Is Decreased in HPV(+) Cervical Pre-Neoplastic and Neoplastic Lesions. Viruses. : p. 1031.
24. Causin R, Sussuchi da Silva L, Leal L, Possati-Resende J, Evangelista A, Matsushita G, et al. The digital expression profile of BMP7, CDKN2C, HIST1H3G, and PKMYT1 genes improves high-grade cervical lesion detection in liquid-based cytology. Cancer Cytopathol. : p. 454-64.