



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores

Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## LA HIPERQUERATOSIS CITOLOGICA COMO PARAMETRO INDIRECTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Ángel García Iglesias, Silvia García Valle<sup>1</sup>, Joaquín López Marcos<sup>2</sup>,  
Victoria Martín Gómez, David Holgado Sánchez

Departamentos de Obstetricia y Ginecología, <sup>1</sup>Farmacia y <sup>2</sup>Cirugía.  
Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario.  
Salamanca. España

[aiglesias @ usal.es](mailto:aiglesias@usal.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2009;2:49-55

---

[Comentario del revisor Dr. Oscar Marín.](#) Jefe de Servicio de Anatomía Patológica y Citología. Hospital Pablo Soria. Jujuy.  
Argentina.

[Comentario del revisor Dr. Rodrigo Valdés Annunziata.](#) Centro de Diagnóstico Histopatológico y Citopatológico Histonor Ltda.  
Antofagasta. Chile.

### RESUMEN:

**Introducción.** La hiperqueratosis es una lesión epitelial que histológicamente se caracteriza, por presentar un aumento del grosor de la capa epitelial superficial cornificada, con ausencia de núcleos. Entre las causas que favorecen la aparición de hiperqueratosis, se puede resaltar la reacción del epitelio a los estímulos locales, mecánicos, químicos o infecciosos, siendo más relevante en estos casos el virus del papiloma humano.

**Objetivo:** Conocer la relación que existe entre la presencia de hiperqueratosis en los estudios citológicos de cribado y la posible relación con la infección del virus del Papiloma Humano.

**Material y métodos:** Se han estudiado un total de 2372 extendidos citológicos realizados durante un año en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Salamanca. La edad de las pacientes estaba comprendida entre los 16 y 65 años. La toma citológica realizada mediante la técnica de triple toma se depositaba en medio líquido. Se descartaron las citologías que presentaban alteraciones citológicas, y se valoraron 1125 estudios citológicos considerados como negativos. De estos, 316 presentaron hiperqueratosis. A las pacientes que presentaban hiperqueratosis se les realizó estudio colposcópico y determinación de VPH por PCR.

**Resultados:** En el 27% de las hiperqueratosis, la PCR de VPH fue negativa, el resto, positiva. Se ha podido determinar un VPP del 72% y un VPN del 39%. La sensibilidad fue del 46% y la Especificidad del 81%.

**PALABRAS CLAVE:** Hiperqueratosis citológica. Papilomavirus. Neoplasia cervical intraepitelial

---

## SUMMARY:

**Introduction:** Hyperkeratosis is an epithelial lesion with a histology that consists of a thickening of the cells of the stratum corneum that lack nuclei. There are some factors that can cause hyperkeratosis, such as a reaction of the epithelium to local, mechanical, chemical or infectious stimuli. The most common cause is the human papillomavirus.

**Objetives:** We want to establish the relation between the presence of hyperkeratosis in the cytological screening test and a possible relation with the infection of human papillomavirus.

**Materials and methods:** We studied 2372 cytological samples that were taken during one year in the Unit of Gynaecology and Obstetrics of the University Hospital of Salamanca. The age range of the patients was between 16 and 65 years of age. The cytological sample was taken with a Pap smear and it was kept in a liquid medium. All samples with cytological alterations were rejected and 1125 studies were considered negative. From these, 316 samples showed hyperkeratosis. All patients who presented that condition underwent a colposcopic study, and the HPV was detected by PCR.

**Results:** In 27% of the cases, the PCR test for HPV was negative, and it was positive in the rest of them. A PPV of 72% and a NPV of 39% were established. Sensitivity value was 46% and specificity was 81%.

**KEY WORDS:** Hyperkeratosis. Papillomavirus. Cervical intraepithelial neoplasia

---

## INTRODUCCIÓN

Resulta difícil establecer estimaciones entorno al número de mujeres portadoras de infecciones ocultas por el virus del papiloma humano, y el volumen de lesiones asociadas<sup>1</sup>. Estas infecciones siguen habitualmente un curso silente, que tienden a establecer alteraciones citológicas características que se englobarían mayoritariamente en la neoplasia cervical intraepitelial<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta que el ciclo vital de los papilomavirus se desarrolla de forma coordinada con la diferenciación y maduración celular de los queratocitos, la infección se localiza en las células escamosas epiteliales de la capa basal del epitelio.

Pero no siempre que se produce una infección por el virus del papiloma aparecen alteraciones celulares de bajo o alto grado, dependiendo de las características de la integración viral<sup>3</sup>, o de la respuesta inmunológica<sup>4</sup>, de tal forma, que en la citología de una infección por el virus del papiloma, puede que no aparezcan alteraciones celulares, que hagan sospechar la infección por HPV.

Como consecuencia de la integración viral y sin aparecer alteraciones celulares significativas, en ocasiones se detectan modificaciones celulares conocidas como hiperqueratosis debido a la infección por el virus del papiloma, no apreciándose otros factores orientativos de dicha infección<sup>5</sup>.

Nuestro objetivo es demostrar que, la hiperqueratosis citológica puede considerarse un factor de sospecha de infección por el virus del papiloma humano, en extendidos citológicos en los que no se detectan otros tipos de alteraciones citológicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han valorado los resultados de la citología de 2373 pacientes realizadas durante el periodo de un año, comprendido desde el 1 de Enero al 31 de diciembre de 2007 y que acudieron a la consulta de ginecología del Hospital Clínico de Salamanca, por diversos motivos, procesos ginecológicos y revisiones. La edad estaba comprendida entre los 16 y 65 años.

No se incluyeron en este estudio las portadoras de cánceres de cervix y los resultados citológicos de pacientes gestantes que forman parte de otro estudio. La metodología de recogida de las muestras citológicas fue en todos los casos igual, obteniendo el material citológico de las paredes vaginales, exocervix y endocervix, que seguidamente se depositaba en medio líquido THIN PREP, para posterior tinción e interpretación citológica.

Según los resultados obtenidos, se descartaron los estudios citológicos identificados como: Asc-us 68 (2,86%), Ag-us 29 (1,22%), L-SIL 834 (35,14%), H-SIL 317 (13,35%). 1125 (47,40%) presentaron citologías negativas, de las cuales en 316 (28,08%) se determinó la presencia de hiperqueratosis. En 809 (71,91%) se identificaron otros hallazgos, que quedaron distribuidos: 658 (58,48%) como citologías sin ningún tipo de alteración y 151 (13,42%), como inflamatorias. Se incluyeron en el protocolo, las 316 pacientes que presentaban hiperqueratosis. A todas ellas, se les realizó recogida de muestra cervical para determinación de HPV mediante técnica de PCR, complementándose con la exploración colposcópica que incluía: Visión del cervix sin preparar, visualización después de limpiar con suero fisiológico y visualización del cervix, después de aplicar ácido acético al 5% y una solución de lugol.

La eficacia queda establecida por el tamaño de la muestra estadística, la efectividad de las técnicas utilizadas y el intervalo de confianza (95%). El nivel de significación se estableció en 0,05.

Los parámetros estudiados fueron evaluados mediante el Test de CHI cuadrado. Se valoraron los porcentajes de falsos positivos y negativos, para poder determinar los valores predictivos positivos y negativos, así como la sensibilidad y especificidad. El tratamiento estadístico se realizó mediante el paquete SPSS versión 11 para PC.

#### RESULTADOS:

En la tabla I se describen los hallazgos en pacientes con citología negativa. El 58,48% no presentan ningún otro componente ( $P < 0,05$ ), mientras el 28,08% presentaban hiperqueratosis. El resto correspondía a hallazgos bacteriológicos.

Tabla I: Distribución de los hallazgos en citologías negativas.

HALLAZGOS EN CITOLOGIA NEGATIVA	F. ABSOLUTA	F. RELATIVA
HIPERQUERATOSIS	316	28,08
CANDIDIASIS	78	6,93
F. INESPECIFICA	61	5,46
FLORA MIXTA	12	1,06
SIN OTROS HALLAZGOS	658	58,48
TOTAL	1125	

$$X^2 = 178,6. \quad P < 0,05.$$

Tabla II. Se representan las imágenes colposcópicas identificadas en las pacientes con hiperqueratosis. Predominan las colpitis a puntos blancos en el 43,35%, seguida de la mucosa originaria en el 22,78%. La imagen menos frecuente correspondía a la zona de transformación con el 3,48%. ( $P < 0,05$ ).

Tabla II: Hallazgos colposc6picos en pacientes con hiperqueratosis citol6gica

COLPOSCOPIA	F. ABSOLUTA	F. RELATIVA
M. ORIGINARIA	72	22,78
P. BLANCOS	137	43,35
C. MOSAICIFORME	33	10,44
C. FLORIDA	39	12,34
C. MICROPAPILAR	24	7,59
Z. TRANSFORMACION	11	3,48
TOTAL	316	

$X^2= 316$ .  $P<0,05$

Tabla III. Se establece la relaci6n entre la Hiperqueratosis y el VPH. El 54,43% eran positivos para el papilomavirus de alto riesgo, siendo negativo el 27,84% ( $P<0,05$ ). Tabla IV. Se describen los resultados estadísticos de la sensibilidad que fue del 46% y la especificidad del 81%. As6 como el valor predictivo positivo y negativo.

Tabla III: Identificaci6n de VPH en pacientes con hiperqueratosis citol6gica

IDENTIFICACION VPH	F. ABSOLUTA	F. RELATIVA
NEGATIVO	88	27,54
ALTO RIESGO	172	54,43
BAJO RIESGO	56	17,72
TOTAL	316	

$X^2= 212$ .  $P< 0,05$ .

#### DISCUSI6N:

A pesar de que el mecanismo de la integraci6n viral del VPH en las c6lulas del epitelio pavimentoso es bien conocido y referenciado<sup>6</sup>, la posible relaci6n entre la hiperqueratosis citol6gica y la presencia del virus del papiloma humano no est6 lo suficientemente establecida. Est6 claro que la hiperqueratosis citol6gica puede aparecer por variadas causas, como puede ser el arrastre celular del epitelio queratinizado de la vulva<sup>7</sup>, o de lesiones condilomatosas<sup>8</sup> que puede inducir a errores y hacer sospechar la presencia de epitelio querat6sico en el cervix, cuando en realidad la procedencia es distinta, aunque se ha seÑalado la posibilidad de relaci6n entre la hiperqueratosis y la presencia del virus del papiloma humano .

Estudios previos<sup>9,10</sup> han demostrado que el hallazgo de hiperqueratosis, hace necesaria la realización de una colposcopia debido a la mayor incidencia de HPV o displasias encontrada en las pacientes portadoras de estas alteraciones<sup>11</sup>. Se ha demostrado en estudios histológicos que el gen E7 del genotipo 16 del virus del papiloma humano, causa una hiperplasia epidérmica, caracterizada por una expansión del compartimento proliferativo, y de las células queratin 10 positivas que se traduce en hiperqueratosis<sup>12</sup>. De esta forma podríamos deducir, que el mecanismo por el que el VPH produce hiperqueratosis esta mediado por los mismos genes que inician el proceso de la carcinogénesis, siendo esta por tanto, un estadio precoz de las lesiones displásicas producidas por el virus del papiloma humano<sup>13</sup>.

La presencia de queratinización en una citología con atípia escamosa inflamatoria y, sobre todo en la atípia escamosa, justifica el seguimiento y control de las mismas debido a su posible asociación con la infección por el VPH.

Se puede afirmar que la colposcopia en mujeres con hiperqueratosis pone de manifiesto un alto porcentaje de alteraciones inflamatorias y/o alteraciones cervicales<sup>14</sup>. Pero lo que realmente establece la posible relación entre la hiperqueratosis y el VPH, es sencillamente el estudio histológico de la biopsia de las lesiones cervicales, habiéndose podido observar, un alto porcentaje de pacientes con hiperqueratosis que presentaban displasia de distintos grados, lo que establece una estrecha relación entre ambas entidades<sup>15</sup>. Williamson<sup>16</sup>, asocia la hiperqueratosis en un 9,4% a anomalías celulares, al Ascus en un 17,4% y a las displasias en un 2,1%. Bajo el mismo criterio, se ha comunicado la asociación entre el grado de hiperqueratosis y la presencia de SIL en la biopsia<sup>17</sup>.

Por otra parte hemos encontrado un estudio que no establece relación entre la hiperqueratosis y la infección por el virus de papiloma humano<sup>18</sup>. En ellos se utilizaron técnicas de radiodiagnóstico sin amplificación previa de ADN para la detección del virus, circunstancia que hay que tener en consideración, ya que estos métodos no poseen la misma sensibilidad que la PCR a la hora de detectar el DNA viral. No se han encontrado estudios que hagan referencia a la sensibilidad de la técnica para sospechar la presencia del VPH, pero son similares o algo inferiores a los de la citología de cribado, 53,8% de sensibilidad. En cambio, la prueba combinada citología y ADN- VPH alcanza una sensibilidad del 91%, siendo baja la especificidad del ADN-VPH y la citología<sup>19</sup>. Pero a pesar de que en los estudios citológicos se pueden detectar alteraciones celulares sugestivas de infección por HPV, se ha recomendado<sup>20,21</sup> utilizar la prueba de detección de HPV como única prueba de cribado sin efectuar citologías de forma sistemática a todas las mujeres. Si se utiliza la citología junto con la prueba de detección del VPH para la identificación de mujeres HPV positivas, se puede conseguir una mayor sensibilidad y solo una pequeña pérdida de especificidad, en comparación con la citología convencional incluso en mujeres en edad comprendida entre 25 a 34 años, en la que la presencia de infección es muy frecuente<sup>22</sup>. De los resultados obtenidos podría considerarse a la hiperqueratosis citológica, como un factor más de sospecha de infección del virus del papiloma humano.

## REFERENCIAS

- 1.- Buechler EJ. Pap Test and HPV infection. *Advances in screening and interpretation. Postgrad Med* 2005 118:37-40.
- 2.- Ahmed AS, Goumalattos G, Akbar N, Lawton, FG, Savvas M. Outcome analysis of 4 years follow-up of patients referred for colposcopy with one smear showing mild dyskaryosis. *Cytopathology* 2008 19:94-105.
- 3.- Lopez J, Aristizaban FA. Integración viral y cancer de cuello de utero. *Rev Col Cienc. Quim. Farm.* 2006 35:5-32.
- 4.- Paavonen J. Human Papillomavirus infection and the development at cervical cancer and related genital neoplasias. *Int j infect Dis* 2007 11: Suppl 2:3-9.
- 5.- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human Papillomavirus infection. *Vaccine* 2006 30:24 Suppl 1: 1-5.
- 6.- Yu T, Ferber MJ, Cheung TH. The role of viral in the development of cervical cancer. *Cancer Gent Cytogenet* 2005 158: 27-30.
- 7.- Hadzic B, Djurdjevic S, Hadzic M, Jerant-Patic V. Morphologic Manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and anogenital region *Ded Pregl* 1998 51:265-270.
- 8.- Uezato H, Haiwara K, Maruno M, Ramuzi ST, Khaskhely NM et al. Detection of human type 58 in a case of a perianal Bowen's disease coexistent with adult T-cell leuquemia *J Dermat.* 1999 26:168-73.
- 9.- Lindeque BG. Managemen of cervical of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obste Gynaecol.* 2005 19:545-561.
- 10.- Al-Nafussi A, Rebello G, Al-Yusif R, McGoogan E. The borderline cervical smear : Colposcopic and biopsy outcome. *J Clin Pathol.*2000 53:439-44.

- 11.- Syrjamen K, Naud P, Derchain S, Roteli C, Longatto A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection screening colposcopy, cervigraphy and hpv testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res* 2005 25:369-3480.
- 12.- Herber R, Liem A, Pitot H, Lamber PF. Squamous epithelial hyperplasia and carcinomas in mice transgenic for the human papillomavirus type 16, E7 Oncogene. *J Virol* 1996 70: 1873-1881.
- 13.- DiMaio D: Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Virus Res* 2006 66: 125-159.
- 14.- Pruitt SL, Parker PA, Peterson SK, Le T, Follen M, Basen-Engquist K. Knowledge of cervical dysplasia and human papillomavirus among women seen in a colposcopy clinic. *Gynecol Oncol* 2005 99:236-244.
- 15.- Zahn CM, Askew AW, Hall KI, Barth WH Jr. The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears. *Am J Obst Gynecol* 2002 187:997-1001.
- 16.- Williamson Ba, De Frias D, Gunn R, Tarjan G, Nayar R. Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears. *Acta Cytol* 2003 47: 749-752.
- 17.- Navarro R, Furlani B, Songco L, Alfieri ML, Nuovo GJ. Cytologic correlates of benign versus dysplastic abnormal keratinization. *Citopathol* 1997 17:447-451.
- 18.- Kiviat NB, Koustsky LA, Critchlow CW, Lorincz AT, Cullen AP, et al. Prevalence and cytology manifestation of human papillomavirus types 6,11,16,18,31,33, 35,42,43,45,51,52, and 56 among 500 consecutive women. *Inter J gynecol Patol.* 1992 15:327-341.
- 19.- Baseman JG, Kulasingan SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB. DNA testing and cervical cytology *Amer J Obst Gynecol.* 2008 199:261-268.
- 20.- Ronco G. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Nat cancer Inst* 2006 98: 765-774.
- 21.- Riorigi Rossi P: The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007 121:2739-2734.
- 22.- Ronco G. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007 43:476-480.

**CORRESPONDENCIA:** Dr. A. García Iglesias  
Hospital Clínico Universitario.  
Dpto. de Obstetricia y ginecología  
Paseo de san Vicente, 58-182  
37007 Salamanca  
E-mail: [aiglesias@usal.es](mailto:aiglesias@usal.es)

---

Comentario del revisor Dr. Oscar Marín Jefe de Servicio de Anatomía Patológica y Citología. Hospital Pablo Soria. Jujuy. Argentina.

La hiperqueratosis, lesión epitelial histológicamente caracterizada por aumento del grosor de la capa córnea epitelial superficial con ausencia de núcleos, es analizada por los autores en su relación a los casos de infección por HPV (Human Papiloma Virus) en el cuello uterino humano, mediante estudios de citología.

Considerando los autores aquellos casos en los cuales existen infecciones silentes, que no producen alteraciones celulares atribuibles a HPV, en las cuales la hiperqueratosis puede considerarse factor de sospecha de infección por este virus, siendo este un tópico poco analizado en la literatura, si bien se sugiere una relación causal por mecanismo genético inducida por HPV16.

Los autores nos muestran que los resultados de su estudio -determinando un 72% de hallazgos positivos por PCR, con un 54% de cepas de alto riesgo-, describiendo además las alteraciones colposcópicas encontradas asociadas a estos casos y la confirmación histopatológica de lesiones epiteliales, permiten de los resultados obtenidos, considerar a la hiperqueratosis

**citológica, como un factor más de sospecha o de alarma de infección del virus del papiloma humano, a tener en cuenta en los tamizajes de citología, especialmente por aquellos que trabajamos en zonas de alta incidencia de neoplasias de cuello uterino.**

---

**Comentario del revisor Dr. Rodrigo Valdés Annunziata. Centro de Diagnóstico Histopatológico y Citopatológico Histonor Ltda. Antofagasta. Chile.**

**Hasta ahora se ha propuesto que la hiperqueratosis se asocia más frecuentemente con condiciones benignas de tipo inflamatorio, incluyendo el prolapso, cervicitis crónica y otras. Se considera una condición reactiva y los frotis citológicos se consideran obviamente negativos para efectos del screening.**

**Según lo aceptado en la práctica, la hiperqueratosis se considera como un hallazgo relativamente infrecuente (menos de 1% de los frotis rutinarios) y poco relevante, conociéndose que tiende a ser consistente en el seguimiento de las pacientes en que está presente. Está también presente en frotis con atipias de significado incierto y podría indicar la presencia de enfermedad en pacientes con una historia de patología cervical.**

**El trabajo aborda un tema que podría ser muy discutido y en caso de demostrar lo propuesto podría ampliar los criterios citológicos universalmente aceptados, con implicancias diagnósticas individuales y ciertamente con impacto en campañas poblacionales.**

---

**Recibido: 19 de mayo de 2009. Recibido revisado: 5 de julio de 2009  
Publicado 31 de agosto de 2009**