



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL
DE POSGRADO

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y
GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS
VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021.

Tesina

Para Obtener el Grado de:
Especialidad en Pediatría Médica

Presenta:
Dra. Mariel Guzmán Montes

Director:
Dr. Mario Rafael Duarte Abdala

Co-Director
Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel

Emiliano Zapata, Morelos, Mayo 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Universidad Autónoma Del Estado De Morelos
Facultad De Medicina

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN
DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A
DICIEMBRE 2021.

Tesina

Presenta:
Dra. Mariel Guzmán Montes

SINODALES

| | | |
|----------------------------|--|----------------------------|
| Presidente | | Firma |
| Secretario | | Firma |
| Vocal | | Firma |
| Suplente | | Firma |
| Suplente | | Firma |
| | | |
| Director de la Facultad | | Coordinador de Posgrado |

Emiliano Zapata, Morelos, Mayo 2023.

Tabla de contenido

| | |
|--|-----------|
| DEDICATORIA | 4 |
| RESUMEN..... | 5 |
| ANTECEDENTES | 6 |
| MARCO TEÓRICO | 7 |
| OBJETIVOS..... | 20 |
| Objetivo general: | 20 |
| Objetivos específicos: | 20 |
| METODOLOGÍA..... | 20 |
| Criterios de inclusión: | 20 |
| Criterios de exclusión:..... | 20 |
| Criterios de eliminación: | 20 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 20 |
| PROCEDIMIENTOS | 21 |
| VARIABLES DE INTERÉS Y OPERACIONALIZACIÓN:..... | 21 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 22 |
| RESULTADOS..... | 23 |
| DISCUSIÓN | 31 |
| CONCLUSIONES..... | 32 |
| BIBLIOGRAFÍA | 33 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 34 |

DEDICATORIA

A mis padres, que siempre creyeron en mi capacidad y con amor me impulsaron a alcanzar mis metas.

A mis hermanas, que con sus palabras de aliento y abrazos siempre estuvieron conmigo.

A mis maestros, por enseñarme y transmitirme el amor a la Pediatría.

A cada uno de mis pacientes y sus familiares, con los que se crean vínculos de amor y cariño que perduran para siempre.

RESUMEN

Título: Caracterización clínica, terapéutica y genotipificación de los pacientes con verrugas virales genitales en el Hospital Del Niño Morelense del período Enero 2010 a Diciembre 2021.

Objetivo:

Describir la relación clínica, terapéutica y genotipificación en los pacientes pediátricos con diagnóstico de verrugas virales genitales en el Hospital del Niño Morelense (HNM).

Planteamiento del problema: La infección por virus de papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, así como un problema de salud pública de acuerdo con la OMS (3), actualmente se tiene poca información acerca de la incidencia de las verrugas anogenitales en la población pediátrica, una de las dificultades de lidiar con este diagnóstico es la posibilidad de que un abuso sexual sea la causa de la enfermedad. Existen más de 200 genotipos de virus de papiloma humano que se clasifican por su riesgo en bajo y alto riesgo en relación con la progresión a malignidad. El desconocimiento parcial o total sobre el VPH, factores de riesgo, formas de contagio y prevención son algunas de las causas por las que esta infección puede progresar hasta el desarrollo de complicaciones como el cáncer cervicouterino o anogenital.

Metodología y plan de análisis: El presente proyecto es un estudio en pacientes descriptivo, observacional, transversal retrospectivo, que analizará a los pacientes atendidos en el Hospital del Niño Morelense menores de 18 años con diagnóstico de verruga viral genital desde enero 2011 hasta diciembre 2021. Para realizar el proyecto se solicitará acceso a los expedientes clínicos con diagnósticos de CIE-10 de Verrugas venéreas y Verrugas víricas, para la captura de información referente a la edad al diagnóstico, tipo de genotipificación, mecanismo de transmisión sospechado, tratamiento y respuesta al mismo. Finalmente se analizará la relación entre edad y diagnóstico más frecuente, así como edad y genotipo aislado más frecuente, mecanismo de transmisión más común y tratamientos más utilizados así como la tendencia a recidiva o remisión de lesión tras el tratamiento.

Duración del proyecto: 1 año desde su aprobación.

ANTECEDENTES

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) se establece cuando los viriones alcanzan el estrato germinativo (capa basal) de las superficies epiteliales, a través de microabrasiones provocadas sobre la superficie de piel o mucosas.

Se han descrito más de 200 genotipos de VPH que infectan células epiteliales, con preferencia por las superficies cutáneas y mucosas, que se clasifican en 5 grupos (α , β , γ , μ y ν -papilomavirus). En la piel, el VPH causa verrugas cutáneas y los genotipos que con mayor frecuencia en esta zona son el 1, 2, 4, 7, 28 y 29. En la región anogenital las lesiones son provocadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 30 a 35, 39, 42 a 44, 48, 51 a 55. Los condilomas planos son debidos a los VPH 16, 18, 31 y 35 con alto riesgo de desarrollar displasia cervicouterina y cáncer anogenital en el adulto o en paciente inmunocomprometido (1).

En adultos, el mecanismo de transmisión más común es a través del contacto con mucosas infectadas por el virus, mientras que en el paciente pediátrico se han estudiado diferentes medios de transmisión, los cuales se dividen en transmisión vertical, la forma más frecuente de transmisión en menores de 3 años; transmisión horizontal, la cual se subdivide en autoinoculación y heteroinoculación; transmisión por contacto sexual (2).

En 2006, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y el Comité Europeo para Uso Humano de Productos Médicos (CHMP, por sus siglas en inglés) aprobó la primera vacuna contra el VPH, dirigida contra cuatro genotipos de VPH: 16,18,6 y 11 (Gardasil), los cuales están asociados a verrugas genitales. De acuerdo con la CDC, a nivel mundial, los genotipos de VPH 16 y 18 causan alrededor 70% del cáncer cervical. En 2007 la CHMP y en 2009 por la FDA se aprueba la vacuna VPH bivalente, comercializada como Cervarix, diseñada contra los genotipos 16 y 18. En diciembre del 2014 la FDA aprueba la vacuna nonavalente dirigida contra los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, comercializada como Gardasil-9 (3).

A nivel mundial, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) prevé que la carga de cáncer cervicouterino llegará a 700 000 casos y 400 000 muertes en 2030. En Europa, los genotipos 16 y 18 se relacionan con casi 50,000 casos nuevos de cáncer por año (3).

La presencia de verrugas anogenitales en niños es una situación clínica recientemente descrita en la literatura médica, y la actitud médica hacia ellas sigue siendo un tema controversial, ya que sus mecanismos de transmisión, epidemiología y futuras consecuencias aún no son claras. Hay relativamente pocos estudios dirigidos a este tema, especialmente comparado con la literatura relacionada a los adultos. Una de las dificultades en el abordaje de las verrugas anogenitales en niños es la posibilidad de que el abuso sexual sea la causa del problema, y este es el principal punto de controversia en la literatura, pues algunos autores sugieren que la enfermedad se transmite principalmente por transmisión no intencional o autoinoculación en la infancia (4). La exclusión de la sospecha de abuso sexual depende de todo un análisis multidisciplinario; la denuncia espontánea del paciente, pruebas físicas irrefutables de abuso o la presencia de alguien a quien declarar este hecho, puede ser muy difícil, poco común o incluso imposible de obtener, especialmente en pacientes de edad preescolar o lactantes (5). No se ha encontrado significancia estadística entre el genotipo de VPH y el modo de transmisión sospechada, lo cual soporta el hecho de que el genotipo de VPH no es suficiente para establecer el modo de transmisión. El abuso

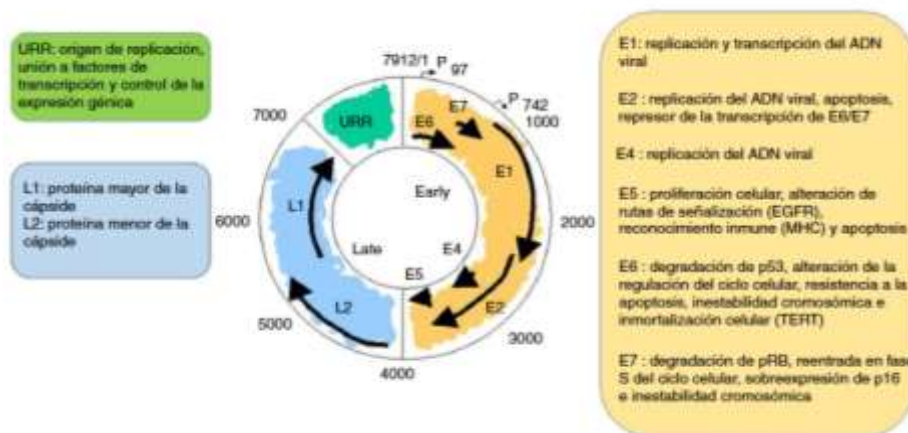
sexual es siempre una posibilidad, pero otros modos de transmisión son posibles, incluyendo transmisión vertical (perinatal) y horizontal (verrugas en otras regiones corporales diferentes al área genital) (6)

MARCO TEÓRICO

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es un virus pequeño de ADN circular bicatenario, no envuelto, que forma parte de la familia de los Papillomaviridae y su genoma es de aproximadamente 8 kb. Presenta alrededor de ocho marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés), divididos en tres regiones genómicas. La primera es la región larga de control (LCR, por sus siglas en inglés) y está implicada en la regulación de la transcripción de los genes virales E6 y E7; la segunda es la región temprana (E, early) que contiene seis ORF (E1, E2, E4, E5, E6, E7) los cuales codifican proteínas no estructurales involucradas en la replicación viral y en el proceso de la oncogénesis; y, finalmente, la tercera región denominada región tardía (L, late), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2 (**Figura 1**). (7)

Figura 1. Estructura del papilomavirus humano y función de sus proteínas virales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(5):324–334



Existen más de 200 tipos de VPH identificados, y se dividen filogenéticamente en 5 géneros llamados alfa, beta, gamma, mu y un. El género alfa incluye los tipos de VPH cutáneos y de mucosas, mientras que los géneros beta, gamma, mu y un incluyen los tipos de VPH cutáneos. Más de 40 genotipos de VPH del grupo alfa están asociados a infecciones en la región anogenital y se pueden dividir en bajo y alto riesgo oncogénico. Aproximadamente, el 90% de las verrugas anogenitales en adultos están asociadas con los genotipos de bajo riesgo (6 y 11). Las verrugas cutáneas o verrugas plantares son del género alfa (VPH 2, 3, 10, 26-29 y 47), gamma (VPH 4) o género mu/nu (8). Dieciséis genotipos han sido identificados como alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 68, 73, 82), siete como bajo riesgo (6 y 11, 40, 42, 43, 44, 61) y 3 como riesgo indeterminado (9).

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VPH se ha convertido en la enfermedad de transmisión sexual más común en adultos, con 0.6 a 13% de la población adulta portadores de condiloma o verrugas genitales (5). La mayoría de las mujeres jóvenes afectadas se infectaron de VPH dentro de los pocos años de iniciar su vida sexual, pero la infección fue asintomática o transitoria (10). En el Instituto Nacional de Pediatría, se realizó un estudio retrospectivo de 6 años de duración, en el cual el principal hallazgo fue que 78 pacientes menores de 15 años estaban infectados por VPH. Después del estudio multidisciplinario, se detectó que en dos pacientes (2.5%) el mecanismo de transmisión fue abuso sexual (1).

El incremento de la incidencia de verrugas anogenitales en el paciente pediátrico ha implementado un nuevo interés en el modo de transmisión, el impacto social y legal que genera en caso de abuso sexual y en las potenciales complicaciones a largo plazo en la salud como el desarrollo de cáncer cervicouterino.

El periodo de incubación de VPH en adultos es de 1 a 20 meses, pero el periodo de latencia es de 2 años o más, sin embargo, el verdadero periodo de incubación en el paciente pediátrico es desconocido, así como la prevalencia de infección por VPH. La edad media de presentación de verrugas genitales en edad pediátrica es de 2.8 a 5.6 años. Se ha determinado que los genotipos de VPH que causan verrugas anogenitales en niños son similares a los que aislados en adultos. La mayoría de adultos adquiere verrugas anogenitales por transmisión sexual, sin embargo, en los pacientes pediátricos el abuso sexual va de 3-35% de acuerdo a los diferentes estudios. La literatura consultada nos indica que la probabilidad de adquisición de verrugas anogenitales por abuso sexual incrementa de manera proporcional a la edad. Los mecanismos de transmisión de VPH perinatal y posnatal en niños se han propuesto como recientes mecanismos de transmisión, así como la autoinoculación de una verruga cutánea no genital al área genital, la heteroinoculación de un individuo a otro y la transmisión por objetos contaminados (fomites) a las manos o región genital (11).

La transmisión in útero podría ser causada por una infección ascendente desde un canal de parto infectado o vía hematogena, a través de la placenta. Se ha detectado ADN de VPH en líquido amniótico, membranas fetales, células trofoblásticas de placenta y a través de cesárea. La concordancia entre los tipos de VPH detectados en los lactantes y sus madres oscila entre el 57 y 69%, lo que sugiere que las infecciones por VPH en los lactantes pueden adquirirse de fuentes distintas a la madre. (12).

En un estudio realizado en el Hospital Infantil Brenner en el 2005 en 74 niños menores de 13 años con diagnóstico de verrugas anogenitales se demostró el valor predictivo positivo de detección de VPH en mucosas para un probable abuso sexual fue del 36% para niños de 4 a 8 años y del 70% para niños mayores de 8 años. La distribución por edades de los niños podría influir en el espectro de tipos de VPH que se encuentra en las verrugas genitales (13). En un estudio realizado en el 2021, se analizó de manera retrospectiva los expedientes de pacientes con verrugas anogenitales de niños menores de 13 años, atendidos entre 2007 y 2018 en 6 centros de referencia de dermatología pediátrica, independientemente de sospecha o no de abuso sexual, donde la mediana de edad de los niños con tipos de VPH cutáneos fue significativamente menor que la de niños con tipos de VPH de mucosas (8 frente a 3 años). Los niños menores de 5 años podrían haber adquirido los tipos de VPH

detectados en las mucosas de sus madres pre, peri y posnatalmente. Sin embargo, la transmisión por abuso sexual puede ocurrir en todos los grupos de edad (8).

En un estudio del 2005 en Carolina del Norte incluyendo 74 niños con verrugas anogenitales, entre los de 4-8 años y los de 8 años o más, las verrugas anogenitales fueron 2.9 veces y 12.1 veces más probable de asociarse a abuso sexual, respectivamente, que en niños menores de 4 años. En un estudio del 2007 en Kentucky, incluyendo 131 niños de 6 meses a 9 años, derivados a un ginecólogo pediátrico por verrugas anogenitales, el 50% tenía antecedentes maternos de verrugas anogenitales o displasia cervical. La transmisión perinatal se consideró el modo de transmisión más probable para la mayoría de estos niños (14).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Transmisión vertical. Se considera a la transmisión perinatal que ocurre mayoritariamente por contacto directo con el tracto genital materno infectado. Se ha reportado como responsable de al menos el 20% de las verrugas anogenitales en niños, ocurre por contaminación del recién nacido durante el descenso a través del canal vaginal, por vía ascendente del virus por las membranas in útero o por transmisión transplacentaria hematológica (15). Muchos autores han descrito la presencia de VPH en el líquido amniótico, en membranas fetales, en aspirados nasofaríngeos de neonatos obtenidos vía cesárea, así como en el cordón umbilical, lo que sugiere que la transmisión de ADN del VPH puede ocurrir por ruta transplacentaria. La presencia de VPH en los neonatos no implica la presencia de infección viral, sin embargo puede demostrar el mecanismo por el cual el virus puede transmitirse durante el periodo perinatal (16). La edad límite superior para la aparición de lesiones por transmisión perinatal es incierta, pero se acepta que es de hasta 5 años para la aparición de papilomatosis laríngea y de 2-3 años para verrugas anogenitales. En la transmisión vertical, los tipos de VPH hallados más frecuentes son los mucosos.

Transmisión horizontal. La transmisión horizontal puede darse por contacto sexual o no sexual. Por contacto no sexual: Autoinoculación o heteroinoculación a partir de verrugas vulgares localizadas en las manos del niño o de sus cuidadores. En estos casos predominan los genotipos de VPH cutáneos, fundamentalmente el tipo 2, 27 Y 57. Se ha encontrado ADN de VPH en muestras de cepillado de los dedos de adultos con infección genital por VPH, lo que plantea la posibilidad de que las personas con verrugas genitales puedan transmitir el VPH a sus hijos por contacto dedo-genital. Sin embargo, se desconoce si la presencia de ADN de VPH solo es capaz de inducir una infección activa, particularmente sin abrasión de la piel (17). Por contacto sexual: Primer mecanismo de transmisión en los adultos. En adolescentes y adultos, el período de incubación entre el contacto sexual con VPH y la aparición de verrugas anogenitales es de aproximadamente 3 meses (3 semanas a 8 meses), pero se desconoce en los niños. En estos casos predominan los tipos mucosos. El contagio de los niños por abuso sexual es una opción, pero no es el mecanismo de contagio más frecuente (9).

FISIOPATOLOGÍA

Los papilomavirus infectan las células basales del epitelio cuando la integridad de este se ve comprometida por microabrasiones u otro tipo de traumas; momento donde el genoma

viral se mantiene en un número bajo de copias en las células basales del huésped infectadas. Tras la diferenciación de las células epiteliales, el virus se replica a un alto número de copias y expresa los genes de la cápside (L1 y L2), lo que resulta en la producción de nuevos viriones de progenie que liberan desde la superficie epitelial. Las células hijas infectadas migran y se diferencian en las capas externas del epitelio, los viriones se ensamblan en las células más externas del epitelio y se propagan a medida que estas se desprenden (Figura 2) (18). La mayoría de las infecciones son transitorias y se eliminarán en una media de 8 meses, sin embargo, se puede hacer persistente cuando la infección se prolonga por más de 2 años. Para la persistencia, el VPH necesita infectar células basales que muestran características similares a las células madre que aún son capaces de proliferar; este fenómeno es mucho menos común en los tipos de bajo riesgo de VPH. Las zonas de transición epitelial, como el endo/ectocérvix y las uniones anorrectales, son regiones más susceptibles a la carcinogénesis por los tipos de VPH de alto riesgo. El aumento de capacidad oncogénica de los genotipos de alto riesgo reside en la actividad de las oncoproteínas E6 y E7 (2).

Figura 2. Ciclo vital de VPH y función génica. An Bras Dermatol. 2017;92(5):675-81.

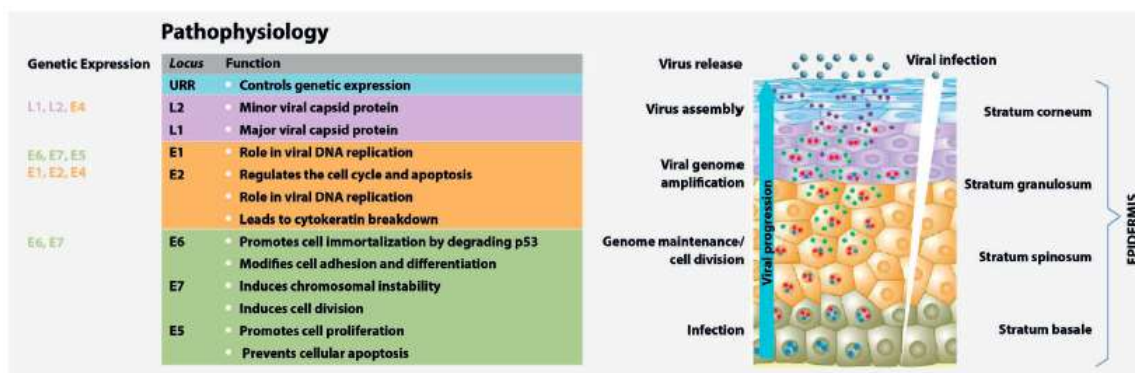


FIGURE 1: HPV life cycle and gene function. Adapted from Bravo, et al.³³(2015) and Lazarczyk, et al.³²(2009). Genes with the same functions are indicated by the same colors

La respuesta inmune innata incluye la infiltración de las células Natural Killer y neutrófilos a los sitios de infección, con producción local de óxido nítrico, citocinas y quimocinas. El desarrollo de anticuerpos contra VPH se asocia con la regresión de las verrugas, pero los anticuerpos contienen pero no erradican la infección. Los anticuerpos contra las proteínas de cápside L1 y L2 neutralizan al virus y pueden prevenir la transmisión. El desarrollo de IgG sérica se da en la mayoría de las personas infectadas. Los títulos de IgG generalmente son bajos, tardan de 6-12 meses en desarrollarse y generalmente persisten por décadas. La IgA secretora se desarrolla en un tiempo similar pero persiste en secreciones cervicales por periodos de tiempo más cortos. La inmunidad celular es requerida para la eliminación de las células infectadas por VPH. La inmunidad adquirida también incluye fagocitosis por células mononucleares, producción localizada de citocinas antivirales y apoptosis de las células infectadas. La mayoría de las verrugas tienen regresión en los primeros 2 años, probablemente debido a la inmunidad celular (11).

Los genotipos de VPH de alto riesgo han desarrollado varios mecanismos para evitar la respuesta inmune del huésped. Una de las primeras estrategias es mantener un perfil muy bajo; el ciclo del VPH es exclusivamente intraepitelial y no lítico, por lo que evita la señal

proinflamatoria asociada. Como resultado, el reclutamiento de células presentadoras de antígenos, como las células de Langerhans, y la liberación de citoquinas que median la respuesta inmune están ausentes o son muy bajas después de la infección por VPH. Otro mecanismo de evasión inmunológica incluye la regulación de la señalización del interferón, la inhibición de las células de Langerhans por la actividad de E6 y E7, la inhibición de las moléculas de adherencia, como la CDH1, y la modulación de las vías de señalización intracelular (7).

El niño y adolescente inmunocompetente normalmente puede eliminar la infección por VPH en un periodo de 2 años mediante la respuesta inmune celular. La persistencia o latencia de la infección se incrementa en la adolescencia y edad adulta (14).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por VPH es usualmente asintomática. Las presentaciones clínicas más comunes del VPH son verrugas cutáneas, verrugas anogenitales o condiloma acuminado, papiloma laríngeo y verrugas orales. Las verrugas cutáneas ocurren en el 20% de los niños, con un pico de incidencia en la adolescencia. Las áreas del cuerpo que más se afectan son cara, manos, pies, codos y rodillas. Usualmente son causadas por los tipos de VPH 1 al 4, 7 y 10. Las verrugas cutáneas rara vez son sintomáticas y se presentan más como un problema estético, aunque pueden ser dolorosas y sangrar con traumatismos. Las verrugas cutáneas incluyen verrugas comunes o vulgares, verrugas plantares y verrugas planas. Las verrugas plantares tienden a ser dolorosas. Los niños con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden desarrollar numerosas verrugas, así como los pacientes con quimioterapia. La forma clínica de la infección genital por VPH es variable, desde estados asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de procesos cancerígenos (13).

Las verrugas anogenitales en niños representan un reto diagnóstico único. La mayoría de los niños con verrugas anogenitales se presentan debido a una masa detectada por su cuidador. Los condilomas comienzan con una pequeña pápula eritematosa o aperlada, ligeramente rugosa, que puede desarrollarse rápidamente en grupos de lesiones planas, pedunculadas o papilomatosas, así como también pueden desarrollarse masas de tipo coliflor o fresa más grandes. Las lesiones a menudo ocurren en la piel del área perianal o de los labios genitales o en el eje del pene o el escroto, en dichas áreas tienden a tener una apariencia más plana y papular. En la población pediátrica, el sitio perianal es el más común, representado por el 37 y 57% en niños y niñas, respectivamente; **el área de los labios genitales representan el 23% en las niñas** y en los niños, el pene y el escroto representa el 17%. Asimismo, las lesiones pueden desarrollarse en diferentes áreas como pubis, región inguinal, perineal e incluso canal anal, meato uretral, vagina, cérvix y cavidad oral (11). El tamaño de las verrugas anogenitales es muy variable, desde pocos milímetros a varios centímetros, y su evolución es impredecible, pudiendo crecer rápidamente hasta alcanzar dimensiones considerables o estabilizarse y reducirse de manera espontánea hasta desaparecer por completo. Habitualmente son lesiones asintomáticas, aunque si son de gran tamaño y numerosas pueden causar prurito, exudación y ocasionalmente sangrado. Los niños con verrugas perianales pueden quejarse de dolor y/o sangrado al defecar, las niñas con verrugas periuretrales pueden experimentar disuria (11).

MANIFESTACIONES EXTRAGENITALES

Las verrugas cutáneas, que incluyen verrugas plantares y planas son lesiones epiteliales benignas, circunscritas, pequeñas, que pueden asentar en cualquier parte de la superficie cutánea, aunque predominan en manos, plantas, cara y cuello. Afectan con más frecuencia a niños pequeños y adultos jóvenes, y se transmiten por contacto directo y los genotipos más comúnmente aislados son VPH 1, 2, 3 y 4. Otra manifestación es la papilomatosis respiratoria recurrente, que consiste en lesiones exofíticas en la tráquea y vía respiratoria, que puede originar alteración del llanto y estridor; la adquisición se considera materno-fetal en el momento del parto, siendo los genotipos de VPH aislados el 6 y 11. La epidermodisplasia verruciforme es una genodermatosis autosómica-recesiva, caracterizada por múltiples lesiones verrugosas, principalmente en torso y brazos, de aspecto similar a la pitiriasis versicolor, en la primera década de la vida, que hasta en un tercio de los casos degenera a carcinomas escamosos invasivos, los genotipos más implicados son el 5 y 8 (4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es de manera primaria clínico, pero la infección se identifica mediante la detección de ácidos nucleicos virales en muestras clínicas. No se recomienda la prueba de ADN del VPH para infección subclínica o inaparente debido a la evolución natural de esta enfermedad, excepto en entornos específicos relacionados con la detección y control de cáncer cervicouterino (2).

Existen dos métodos primarios de detección de ADN disponibles para analizar el tracto anogenital: pruebas de captura híbrida de segunda generación y pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que emplean cebadores basados en secuencias conservadas de múltiples genotipos. Actualmente estos métodos no detectan todos los genotipos de VPH (11).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los diagnósticos diferenciales se debe considerar pliegues hipertróficos perianales, glándulas parafrenillo, glándulas sebáceas, micropapulomatosis labial, angioqueratomas, candidiasis, condilomas planos, eritroplasia de Queyrat, hemorroides, molusco contagioso, molusco contagioso, papulomatosis bowenoide, nevos melanocíticos, condilomas planos, entre otros (9).

PREVENCIÓN

Vacunas. Las vacunas frente a VPH actualmente disponibles están compuestas por Partículas Similares al Virus (VLP, por sus siglas en inglés) obtenidas por recombinación genética. Las VLP conforman una estructura similar a la cápside del virus que induce el desarrollo de anticuerpos neutralizantes protectores frente al virus auténtico. Las VLP carecen de ADN viral, por lo que no pueden causar infección ni sus lesiones secundarias. Mundialmente existen 2 vacunas contra VPH disponibles, la vacuna bivalente (VPH 16 y 18), genotipos asociados en un 70-80% a cáncer cervical y la vacuna cuadrivalente, contra VPH tipo 6, 11, 16 y 18, asociados al 85-95% de los casos de verrugas anogenitales. En España existen 3 vacunas profilácticas registradas, autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA): bivalente Cervarix (VPH-2), tetravalente Gardasil (VPH-4) y nonavalente Gardasil (VPH-9). La diferencia fundamental entre las 3 vacunas son las VLP que contienen. Además, se diferencian por el adyuvante contenido. Se ha publicado que los títulos de anticuerpos anti-VLP se doblan cuando las VLP se formulan con AS04 respecto a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio. Las 3 vacunas se administran de forma intramuscular y todas tienen una elevada tasa de inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100%. La vacunación frente al VPH es eficaz en la prevención de lesiones cervicales de alto grado. Además Gardasil VPH-4 y VPH-9 han demostrado eficacia frente a verrugas genitales superior al 98% en mujeres y 90% en hombres. En abril del 2014, tras demostrarse su eficacia en la prevención de la infección anal por VPH y lesiones asociadas, la vacuna VPH-4 fue autorizada para la prevención de Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG) y cáncer anal en varones con factores de riesgo en edades entre 16 y 26 años. Los efectos secundarios locales más comunes relacionados a la vacuna son dolor, eritema e inflamación local en el sitio de inyección. Con menos frecuencia se describe fiebre, fatiga, cefalea y mialgia (18). En Estados Unidos se encuentran disponibles únicamente 2 vacunas contra VPH, para mujeres de 9 a 26 años. Se ha demostrado que son muy eficaces en la prevención de lesiones cervicales precancerosas durante al menos 5 años después de la vacunación.

La vacunación no afecta a la infección preexistente. Por lo tanto, la vacunación es más eficaz cuando se administra a mujeres antes de la primera relación sexual. La vacunación tetravalente contra el VPH se encuentra aprobada por la FDA para hombres y se puede administrar entre los 9 y 26 años (14). En los países con altas tasas de vacunación contra VPH (<70-80%), como Australia o Dinamarca, se ha observado una disminución significativa de las verrugas anogenitales poco después de la introducción de la vacunación, incluso en los países con tasas de vacunación moderadas se ha observado cierta disminución. Lo más probable es que este desarrollo influya en el espectro de tipos de VPH que se encuentre en las verrugas anogenitales de los niños en el futuro (8). La evidencia existente de ensayos clínicos sugiere que las estimaciones de eficacia de la vacuna de protección cruzada contra los tipos de VPH 31, 33 y 45 son más altas para la vacuna bivalente que tetravalente (19).

TRATAMIENTO

El 75% de las verrugas anogenitales se resolverán espontáneamente dentro de algunos meses a pocos años en los niños con sistema inmune sano. Aquellos que persisten por más de 2 años son menos probable de resolver sin tratamiento. No existe ningún tratamiento aprobado por la FDA en Estados Unidos en menores de 12 años de edad (20). La razón primaria para tratar las verrugas genitales es la mejoría de los síntomas, el manejo estético y la remoción de las verrugas anogenitales. El mayor porcentaje de verrugas genitales responderán al tratamiento en los primeros 3 meses. La mayoría de los tratamientos pueden inducir periodos libres de verrugas.

A pesar de los estudios realizados, el tratamiento más efectivo y con mejor relación costo-efectividad permanece desconocido. La crioterapia con nitrógeno líquido puede usarse para tratar las verrugas anogenitales, es muy efectivo con una sola aplicación, pero requiere equipo especial y facilidades que solo se otorgan en hospitales, así como de personal capacitado. Debido a estos inconvenientes, la mayoría de los tratamientos actuales se han elegido con agentes tópicos de autoaplicación, de los cuales la podofilotoxina es el más

común. El extracto de planta podofilina fue utilizado en clínicas y sin autorización médica en el tratamiento de verrugas por muchos años. El producto purificado y estandarizado, podofilotoxina, ha sido autorizado y puede utilizarse de manera segura por los pacientes en su domicilio. Es más efectivo que la podofilina (20).

Es necesario valorar cada caso de forma individualizada, ya que no existe un único tratamiento de elección. Por lo que es necesario considerar diversos factores como el impacto psicológico, la extensión y tipo de lesiones, el costo que puede asumir el paciente e incluso la experiencia del médico. El paciente y la familia debe entender que el objetivo del tratamiento no es erradicar la infección por el VPH, sino eliminar las verrugas y mejorar los síntomas cuando los hay. Las complicaciones pueden ocurrir de manera infrecuente cuando el tratamiento se administra de manera correcta, sin embargo, el paciente y su familiar deben ser advertidos de que la hipo o hiperpigmentación persistente ocurre comúnmente en tratamientos ablativos como terapias inmunomoduladoras; cicatrices hipertróficas o deprimidas son poco comunes, pero pueden ocurrir, sobre todo si el paciente ha tenido periodos de tiempo insuficientes para sanar entre tratamientos. De manera infrecuente, el tratamiento puede resultar en síndromes de dolor crónico, dolor a la defecación o fístulas.

De forma clásica, los tratamientos se han clasificado según:

1. Si pueden ser aplicados por el propio paciente o por el profesional de la salud en consulta.
2. Si son tratamientos tópicos o ablativos.
3. Según el grupo farmacológico o mecanismo de acción: antimitóticos (5FU, podofilotoxina), antivirales (interferones, cidofovir), inmunomoduladores (imiquimod, sinecatequinas), cáusticos (ácido bi- y tricloroacético) y sensibilizadores lumínicos (ácido 5-aminolevulínico).

Agentes citotóxicos

La podofilotoxina es un agente quimioterapéutico que actúa previniendo la polimerización de tubulina necesaria para el ensamblaje de los microtúbulos y mediante la inhibición del transporte de nucleósidos a través de la membrana celular, lo que lleva a la inhibición del crecimiento de las células infectadas por virus. (20) Es un fármaco citotóxico que existe en dos presentaciones: en crema al 0.15% y en solución cutánea al 5%, siendo el segundo el más eficaz pero también el más irritante. Se aplica en las verrugas externas palpables con un hisopo en caso de la presentación en solución o directamente en caso de la presentación en gel, 2 veces al día durante 3 días, seguido de un periodo de descanso de 4 días, repitiendo la misma pauta hasta máximo 4 ciclos en caso de la crema y 2 ciclos en caso de la solución. El total de área con verrugas tratadas no debe exceder más de 10 cm², y el volumen de podofilotoxina total administrado debe limitarse a 0.5 ml/día (21). Se prefiere el uso en crema para regiones anal y vulvar y la solución en pene. Se trata de un tratamiento más eficaz y costo-efectivo que la podofilina. Una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados publicados encontró tasas de aclaramiento entre 45-83% con el uso de podofilotoxina en solución durante 3-4 semanas y del 43-70% en su uso en crema durante 4 semanas. La tasa de recidivas parece mayor con podofilotoxina que con inmunomoduladores. En los efectos adversos, son frecuentes las reacciones locales como

dolor leve a moderado o irritación tras la aplicación del medicamento, especialmente en las primeras 2 semanas de aplicación. No se encuentra aprobada para el uso en menores de 12 años de edad, aunque un estudio con 17 niños sugiere que es segura y efectiva y puede ser aplicada por el cuidador con tasa de remisión de hasta 88% (14).

4. La podofilina se encuentra disponible en resina (10 al 25%) y se aplica en las verrugas por el médico cada 1 a 2 semanas hasta remitir la lesión. El medicamento debe retirarse después de 4 horas de aplicación para minimizar el riesgo de quemadura.

Agentes inmunomoduladores (imiquimod y sinecatequinas)

El imiquimod es un fármaco modificador de la respuesta inmune que estimula la producción de interferón alfa (IFN- γ), TNF, IL-1, IL-6, IL-8 y otras citocinas; es un agonista del receptor tipo toll 7 (TLR-7), estimulando los macrófagos tisulares para la liberación de IFN- γ y otras citocinas, lo que desencadena la respuesta celular local. No tiene actividad antiviral directa. La respuesta al tratamiento puede ser más lenta que la podofilotoxina, la duración del tratamiento permitida es mayor, de hasta 16 semanas, sin embargo, la mayoría de los pacientes muestran una respuesta a las 8 semanas (20). Se encuentra disponible en crema al 5%. Algunos estudios sugieren que imiquimod se asocia con tasas de recurrencia menores después de eliminar por completo la verruga, posiblemente como resultado de la modificación de la respuesta inmune. Para el tratamiento de verrugas genitales se aplica 3 veces por semana previo a la hora de dormir, durante máximo 16 semanas; el área de aplicación debe ser aseada con agua y jabón 6-10 horas después de su aplicación (21). Según algunos ensayos, entre el 72 y 84% de los pacientes presentan alguna respuesta, que es completa entre el 40-70% con recidivas entre el 13-19%. Algunos de los efectos adversos durante el tratamiento son inflamación local (eritema, ulceración, vesículas) e hipopigmentación. Se han descrito secuelas como cicatrización excesiva, fimosis, trastornos de la pigmentación, liquen escleroatrófico. Las reacciones locales pueden manejarse con periodos de descanso o reduciendo la frecuencia de aplicación. La absorción sistémica es mínima, a pesar de lo cual, en algunos casos puede aparecer síntomas similares a la gripe. En algunas guías es utilizado como fármaco de segunda línea.

Las sinecatequinas es el otro tratamiento tópico autoaplicado modificador de la respuesta inmune. Se obtiene de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*), siendo la epigalocatequina galato la catequina más importante. No se conoce bien el mecanismo por el cual actúan, pero se sugiere que bloquean el ciclo celular y la transcripción del VPH, activando la apoptosis de las células infectadas. No se encuentra aprobado para menores de 18 años de edad.

Crioterapia

Es un tratamiento ablativo basado en la destrucción de tejidos mediante citólisis producida con nitrógeno líquido a baja temperatura (-196° C). La técnica consiste en aplicar ciclos completos de congelación-descongelación, que varían según el tipo de lesión, aunque no existe evidencia mediante ensayos clínicos comparando el número de aplicaciones que es más eficaz. Tras el tratamiento suelen producirse pequeñas ampollas, que reepitelizan en 1-2 semanas. Es habitual que sea necesario repetir ciclos cada 2 semanas, e incluso hasta 10 semanas. El dolor después de la aplicación, seguido de necrosis y aparición de vesículas es relativamente común, la anestesia local puede facilitar la aplicación. Rara vez produce cicatrices, alteraciones de la sensibilidad o cambios pigmentarios como secuela. Como

ventaja es un tratamiento eficaz, barato y alcanza remisión completa de las lesiones en el 44-75% de los casos. Las tasas de recurrencia van de 21-42%. Un metaanálisis concluye que la eficacia de la crioterapia no difiere de la del ácido tricloroacético, podofilina o imiquimod (22).

Ácidos tricloroacético y bicloroacético

El ácido tricloroacético es un agente cáustico muy barato que destruye las verrugas mediante coagulación química de las proteínas. Es especialmente útil en verrugas pequeñas y en áreas de mucosa y semimucosa. Se usa en concentración del 80-90% con tasas de aclaramiento del 56-81% en los ensayos clínicos publicados tras 2-6 sesiones, con recurrencias del 36%. Como efectos secundarios tras la aplicación es frecuente dolor urente y alteraciones en la cicatrización. El ácido bicloroacético comparte con el tricloroacético las mismas indicaciones, modo de aplicación y efectos secundarios.

Escisión quirúrgica y electrocoagulación

Las verrugas genitales se pueden destruir mediante escisión con tijeras a nivel de dermis superficial o mediante electrocauterización, siempre tras infiltración de anestesia. El tratamiento quirúrgico debe ser considerado en lesiones grandes y pedunculadas, así como en localizaciones difíciles como el meato uretral, anal, vaginal o en cérvix. La tasa de curación con estas técnicas son altas (89-100%), aunque como ocurre con todos los métodos ablativos las tasas de recidiva también lo son, y ocurren en uno de cada 3 pacientes tratados.

Tratamientos combinados

Se ha definido el término terapia secuencial proactiva (TSP) como el uso secuencial de tratamiento ablativo rápido en consulta seguido del uso de un inmunomodulador tópico. Se recomienda el uso del tratamiento ablativo hasta la resolución de todas las lesiones y 3-5 días después de la reepitelización aplicar el inmunomodulador en el área afecta durante 12-16 semanas (21).

COMPLICACIONES

La prevalencia global de displasia cervicouterina en adolescentes es de 0.1-3%, algunos estudios reportan la prevalencia de VPH en las adolescentes mexicanas con un número de 18.8% para VPH y 4.6% para neoplasias intraepiteliales (23). El Instituto Nacional de Pediatría realizó un estudio retrospectivo de 6 años, donde reportaron 78 pacientes menores de 15 años con VPH, de los cuales, tras el abordaje interdisciplinario, 2.5% reportaron infección secundaria a abuso sexual (1). Los pacientes pediátricos pueden adquirir la infección por VPH por transmisión sexual, sin embargo, se debe tomar en cuenta las maneras de transmisión no sexual como la transplacentaria, secundaria a una alta carga viral en el tracto genital durante el embarazo; vertical, por hetero o autoinoculación o por contacto directo y realizar el diagnóstico de sospecha con base en la historia clínica y el resto de exploración física (13). En la región anogenital las lesiones son provocadas por tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 30, 35, 44, 48, 51, 55, las cuales se clasifican en bajo y alto riesgo oncogénico, por lo que resulta indispensable realizar el genotipado de ADN en la población pediátrica. El tiempo promedio para el desarrollo de nuevas verrugas anogenitales después de la infección con los tipos 6 u 11 de VPH es relativamente corto (2-3 meses); sin embargo, no todas las personas infectadas con estos genotipos desarrollan verrugas genitales. Las

verrugas anogenitales en personas infectadas por VIH suelen ser más grandes y difíciles de tratar.

En contraste con los adultos, la información disponible con relación al tipo de VPH presente en las verrugas anogenitales en niños es limitada.

Las verrugas anogenitales son lesiones benignas por tipos virales de bajo riesgo oncogénico (excepto por el tumor de Buschke-Lowenstein). Los cánceres anogenitales se deben a genotipos de alto riesgo (VPH 16 y 18). La infección crónica por VPH oncogénico es un factor de riesgo necesario para la neoplasia de cuello uterino (17).

SOSPECHA DE ABUSO SEXUAL

En el pasado se sugirieron límites de edad específicos, por lo general de 24 meses o más, al momento del diagnóstico de verrugas anogenitales como un criterio para reportar como sospecha de abuso sexual. La variabilidad del período de incubación desde la infección por VPH hasta el desarrollo de verrugas anogenitales visibles, la posibilidad de que lesiones pequeñas por infección perinatal pasen desapercibidas por meses o años y la posibilidad de adquisición postnatal no sexual hacen que sea difícil justificar un límite de edad específico como único criterio, por lo que se han desarrollado guías para la evaluación del paciente pediátrico con verrugas anogenitales que incluyen lo siguiente:

1. Los cuidadores primarios (generalmente los padres) deben ser entrevistados en búsqueda de antecedentes relacionados como verrugas cutáneas en ellos y otros miembros de la familia, reporte de citología cervical en la madre biológica, sospecha de abuso sexual.
2. Se debe realizar una entrevista con el niño, en caso de tener edad necesaria, en general entre 3 a 4 años. La entrevista debe ser realizada por una persona capacitada en entrevistar niños y que esté familiarizada con las técnicas de entrevista aceptables para determinar la probabilidad de abuso sexual. En un estudio de 987 niños de 2 a 17 años que habían sido abusados sexualmente, el 73% reveló completamente el abuso, 12% lo reveló parcialmente, el 10% no lo reveló y 5% lo negó. Los factores asociados con la revelación fueron la edad (en los niños mayores es más probable), el sexo (en niñas es más probable), la relación positiva entre el cuidador y el niño y la edad de inicio del abuso sexual (cuanto antes sea el inicio del abuso, más probable será su revelación).
3. Se sugiere realizar un inventario de los signos, síntomas y comportamientos que se observan con frecuencia en el niño que ha sido abusado sexualmente. Entre los comportamientos más comunes se encuentran las pesadillas, el conocimiento sexual avanzado para la edad y actuar sexualmente con sus compañeros. El 28% de los niños con abuso sexual exhiben problemas de comportamiento sexual, pero el 48% de los niños que muestran un comportamiento sexual intrusivo o agresivo han sido abusados sexualmente. Los comportamientos sexuales normales deben diferenciarse de los comportamientos sexuales repetitivos, intrusivos o abusivos.
4. Realizar un examen físico completo en búsqueda de cualquier evidencia de abuso físico o sexual, en el cual se incluirá un examen cuidadoso y ampliado de las áreas genital y anal, evaluando signos de traumatismo agudo, como petequias o hematomas en el himen y desgarros anales, así como signos de traumatismo crónico

o cicatrización en área anogenital. La mayoría de los exámenes en niños maltratados no arrojan resultados destacables.

5. Realizar pruebas de detección de otras enfermedades de transmisión sexual. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) del 2005 incluyen realizar prueba de detección de gonorrea, clamidia, tricomonas, VIH, hepatitis B y C y sífilis, de acuerdo a las circunstancias del abuso sexual, edad del niño, tiempo transcurrido desde el contacto sexual.
6. La remisión a un especialista en abuso infantil es apropiada si el médico de atención primaria o los especialistas involucrados no se sienten cómodos o no están adecuadamente capacitados para realizar cualquier parte de la evaluación mencionada .

Enfoque clínico sugerido para informar un abuso sexual. Es importante que el médico esté informado sobre las leyes del estado y asegurarse de que la decisión de no informar se aceptable según la ley. Cuando el profesional no tiene acceso a un entrevistador calificado o por alguna otra razón no puede obtener una evaluación integral, la decisión de informar puede ser la opción correcta. Para un menor de 4 años con verrugas anogenitales que acude a valoración por primera vez con una evaluación completa con resultados negativos, un informe de abuso sexual no es obligatorio, pues la adquisición es probablemente “inocente” o perinatal. Debido al mayor riesgo de abuso sexual a mayor edad, cuando las verrugas anogenitales se ven por primera vez en un niño de 4 años o más, rutinariamente se sugiere realizar un reporte de abuso sexual porque el examen físico puede ser negativo. En el caso de un paciente adolescente, la posibilidad de consentimiento de la actividad sexual debe ser explorada, en caso de ser actividad consensual con un compañero de la misma edad, no se sugiere reportar; si la pareja cumple con la definición de estupro por la ley estatal o el paciente dice que la actividad sexual no fue consensual, se debe reportar (14).

En caso de no realizar reporte de abuso, se sugiere un seguimiento estrecho en búsqueda de cualquier signo futuro de abuso. En caso de realizar reporte, los evaluadores deben informar que la infección por VPH que causa verrugas genitales puede ser el resultado de abuso sexual, pero las otras fuentes de infección no pueden ser descartadas (14). En un estudio realizado por la Universidad de Kentucky, EEUU, se reportó que de 131 pacientes referidos al servicio de ginecología pediátrica por verrugas anogenitales, solo el 2% (3 pacientes) fueron reportados como sospecha de abuso sexual; este estudio demuestra que las verrugas anogenitales como único diagnóstico no son indicación de investigación por abuso sexual y que todos los aspectos como historia clínica, exploración física e interrogatorio son necesarios, evitando así el impacto psicológico innecesario de realizar estas investigaciones al paciente y familiares (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VPH representa un problema de salud pública a nivel mundial, representando la principal infección de transmisión sexual en adultos, con el consiguiente incremento de la incidencia y prevalencia en los niños.

En relación con la población pediátrica se cuentan con pocos estudios realizados a nivel nacional que nos orienten con relación a la prevalencia de los diversos genotipos, oncogénicos y no oncogénicos, mecanismos de transmisión, la terapéutica empleada y su

respuesta a la misma. Con frecuencia los profesionales de la salud y la población en general sugieren que un diagnóstico de VPH es sinónimo de transmisión sexual, lo que implicaba una extenuante investigación por sospecha de abuso sexual, con el subsecuente impacto psicológico, social, emocional e incluso legal para el paciente y su familia, actualmente se encuentra descrito que el mecanismo de transmisión de las verrugas virales genitales menos común es por transmisión sexual, motivo por el cual es fundamental que los profesionales de la salud obtengan el conocimiento y las herramientas necesarias para atender a niños con este tipo de infección, a fin de aminorar el desconocimiento sobre el VPH, factores de riesgo, formas de contagio y prevención en las infancias que permitan impactar en las tasas de desarrollo de complicaciones de estas infecciones como son el cáncer cervicouterino o anogenital, que a la larga comprometen la calidad de vida de las infancias.

Por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de presentación, genotipificación y respuesta al tratamiento en la población pediátrica con el diagnóstico de verrugas virales anogenitales por VPH en el HNM?

JUSTIFICACIÓN

Se tiene poca información acerca de la incidencia de las verrugas anogenitales en la población pediátrica, particularmente no existe información consistente que relacione el genotipo de VPH y el mecanismo de transmisión en la población infantil, lo cual incide en la calidad de vida de las infancias con esa infección. En este proyecto se propone profundizar en los principales genotipos aislados y los mecanismos de transmisión asociados, así como la respuesta al tratamiento establecido, en una cohorte de pacientes del HNM, con lo que se espera que los resultados obtenidos aporten conocimiento general de la incidencia de VPH anogenital en la población pediátrica atendida en el Hospital del Niño Morelense, institución que atiende un gran porcentaje de la población infantil morelense, así como asentar las bases para, en un futuro, generar una guía local para verrugas virales genitales en Pediatría, con el objetivo de brindar una mejor atención a los pacientes con dicho diagnóstico.

Al conocer que la prevalencia y modos de transmisión de verrugas anogenitales reportados en niños varía según el perfil sociodemográfico de la población estudiada, es de primordial importancia para los proveedores de salud, para comprender los efectos potenciales de las características de su propia población local.

HIPÓTESIS

La edad de presentación más común de verrugas virales genitales será entre los 2 y 5 años, predominando en el sexo femenino, las verrugas virales genitales serán más frecuentes en la región perianal. El genotipo de VPH aislado con mayor frecuencia en la región anogenital serán 6 y 11, seguido por 16 y 18. El mecanismo de transmisión menos frecuente será por contacto sexual o sospecha de abuso sexual. El tratamiento más frecuentemente establecido será politerapia con dos o más tratamientos, incluyendo un inmunomodulador y un citostático.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la relación clínico-microbiológica y su terapéutica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de verrugas virales genitales en el Hospital del Niño Morelense.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con verrugas anogenitales diagnosticados en el HNM.
2. Describir la genotipificación más frecuente de VPH aislados en la población del HNM.
3. Describir la terapéutica y la respuesta a ésta en los pacientes con verrugas por VPH en el HNM.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, observacional, transversal retrospectivo.

Población de estudio: Menores de 18 años con diagnóstico de verruga viral genital durante enero 2011 a diciembre 2021 atendidos en el Hospital del Niño Morelense.

Tamaño de muestra: Muestreo no probabilístico, a conveniencia y consecutivo de todos los casos que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico y por reacción en cadena a la polimerasa (PCR) de verruga viral genital por Virus del Papiloma Humano (VPH).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de verruga viral genital (VVG) sin genotipificación.
2. Pacientes con diagnóstico de VVG con PCR negativa a VPH.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con información incompleta.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente proyecto cuenta con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo observacional y en el cual se realiza un muestreo a conveniencia consecutiva. Es de destacar que los datos existentes sobre los que se trabajará en este proyecto pueden estar incompletos o inexactos, o haberse medido de formas no ideales, para responder a la pregunta de la investigación. La selección del tipo de muestreo es de tipo no probabilística por lo que es posible que se genere un sesgo estadístico. Sin embargo, la finalidad de este proyecto es exploratoria con el fin de conocer cuál es la tendencia de comportamiento de

la población y la incidencia de las variables de estudio, para servir de soporte en proyectos futuros.

PROCEDIMIENTOS

1. Se solicitó al servicio de informática una lista de los expedientes registrados en el sistema Histoclin con los diagnósticos de Verrugas (anogenitales) venéreas (CIE-10 A63.0) y Verrugas víricas (B07.X).
2. Se identificaron los expedientes clínicos en el sistema Histoclin que cumplan con los criterios de selección.
3. Revisión de expedientes clínicos electrónicos, recolección de datos en hoja asignada, donde mediante anonimización en clave alfanumérica se ligaron los datos de las variables de interés del proyecto.

VARIABLES DE INTERÉS Y OPERACIONALIZACIÓN:

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | CATEGORÍA |
|-----------------------------|---|------------------|--------------------|--|
| Edad | Tiempo de vida a partir del nacimiento | Cuantitativa | Nominal | 1- 0-5 años 2- 6-10 años 3- 11-17 años |
| Sexo | Distinción de sexo | Cualitativa | Nominal | 1- Hombre 2- Mujer |
| Genotipificación | Detección de distintos genotipos de VPH | Cualitativo | Ordinal | 1- Oncogénico no determinado 2- Oncogénico/alto riesgo (16, 18) 3- No oncogénico / bajo riesgo (6, 11) 4- Riesgo intermedio/ No determinado |
| Forma de transmisión de VPH | Vía de transmisión de la cual se sospecha | Cuantitativa | Ordinal | 1- Sospecha de abuso sexual 2- Horizontal (Cuidador con antecedente de verrugas vulgares) 3- Vertical (Madre con antecedente de verrugas genitales antes del parto) 4- Se desconoce |

| | | | | |
|-------------|--|---------------------|---------|---|
| Tratamiento | Conjunto de medios (farmacológicos, quirúrgicos u otros) con la finalidad de la curación de una enfermedad | Cualitativo nominal | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> 1- Monoterapia (podofilina, podofilotoxina, imiquimod, ácido salicílico) 2- Politerapia 3- Otro |
| Evolución | Cambio de la dermatosis en el transcurso del tiempo | Cualitativa | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> 1- Remisión 2- Recidiva 3- Perdió seguimiento |

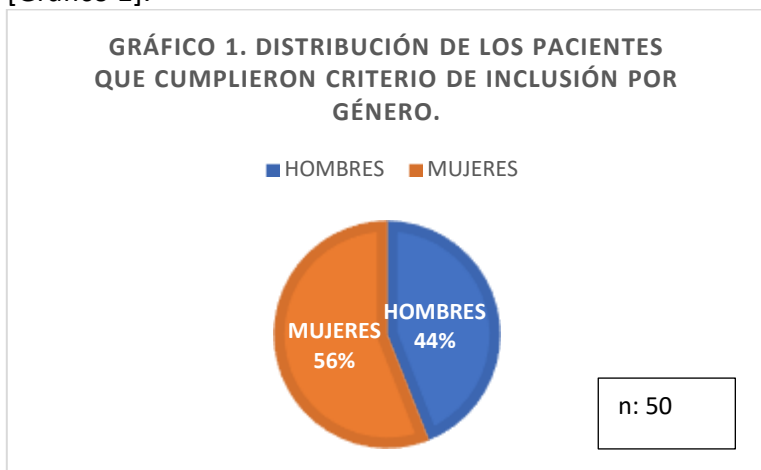
CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto atiende las declaraciones internacionales de la 18ª Asociación Médica Mundial realizada en Helsinki Finlandia y su última actualización de la 64ª Asamblea General, realizada en Fortaleza, Brasil en octubre del 2013. Así como la ley General de Salud en su título primero disposiciones generales artículo 1, artículo 2 fracción 7, artículo 3 fracción 11 título 5º. Artículos 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 y 103. Atendiendo el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Y el reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. De acuerdo con el Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud en su Artículo 17, el presente estudio corresponde a un protocolo sin riesgo, pues trabajará únicamente con información obtenida del Histoclin, sin acceso a muestras biológicas, ya que la información se obtuvo de expedientes clínicos; por lo tanto, los investigadores consideramos que no requiere de consentimiento informado. **Folio de aprobación de Comité de Ética e Investigación: HNMMGM131222.**

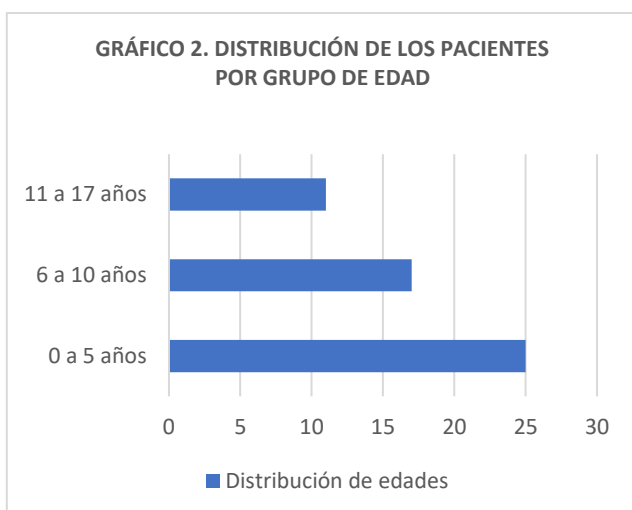
RESULTADOS

Se identificaron 350 pacientes con diagnóstico de Verrugas víricas y Verrugas venéreas, de los cuales solo 50 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, con un rango de edad que oscila entre 9 meses y 17 años.

El género predominante fue mujer, con 28 casos (56%) y hombres con 22 casos (44%) [Gráfico 1].

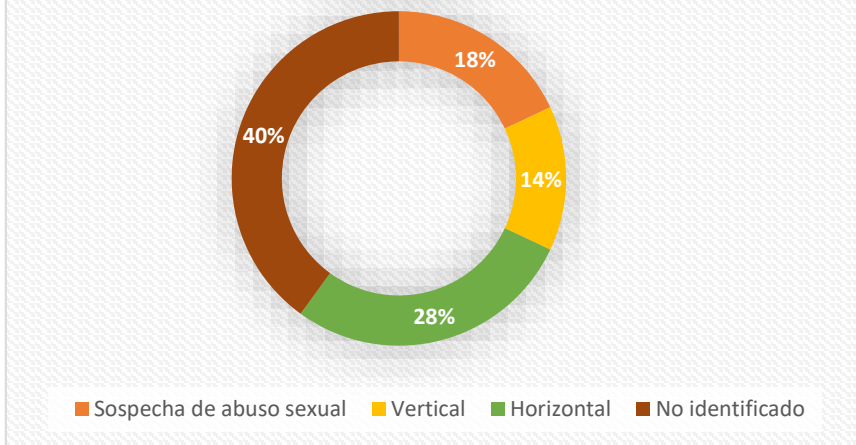


La distribución de edades muestra una tendencia al grupo de edad entre 0 y 5 años, con la siguiente distribución: de 0 a 5 años: 25 pacientes, de 6 a 10 años: 17 pacientes, de 11 a 17 años: 8 pacientes (Gráfico 2).



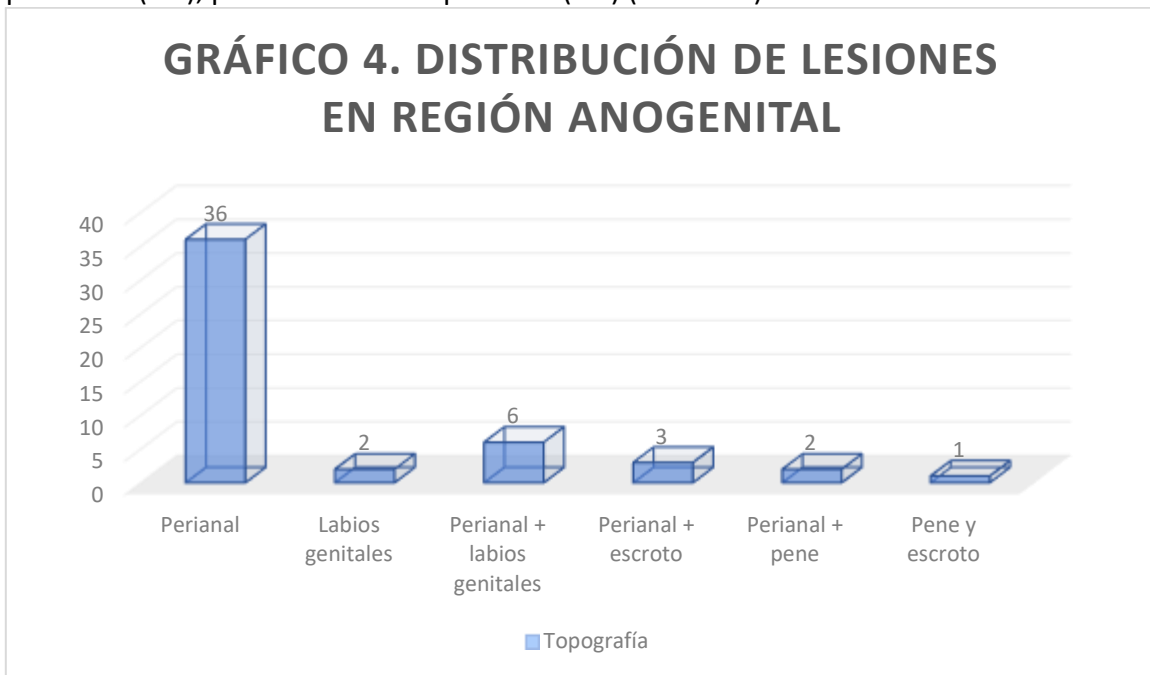
De acuerdo a lo descrito en las notas realizadas en el servicio de Dermatología se determinó la vía de transmisión sospechada, con los siguientes resultados: en 9 casos fue por sospecha de abuso sexual (18%), por vía horizontal en 14 pacientes (28%), por vía vertical en 7 pacientes (14%) y no fue posible identificar el mecanismo de transmisión en 20 pacientes (40%) (Gráfico 3).

GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN DE DIFERENTES MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.



En relación con la topografía, las verrugas virales se describieron en las notas médicas del servicio de Dermatología con la siguiente distribución anatómica: en región perianal: 36 pacientes (72%) (20 mujeres y 16 hombres), labios genitales: 2 pacientes (4%), perianal + labios genitales: 6 pacientes (12%), perianal + escroto: 3 pacientes (6%), perianal + pene: 2 pacientes (4%), pene + escroto: 1 paciente (2%) (Gráfico 4).

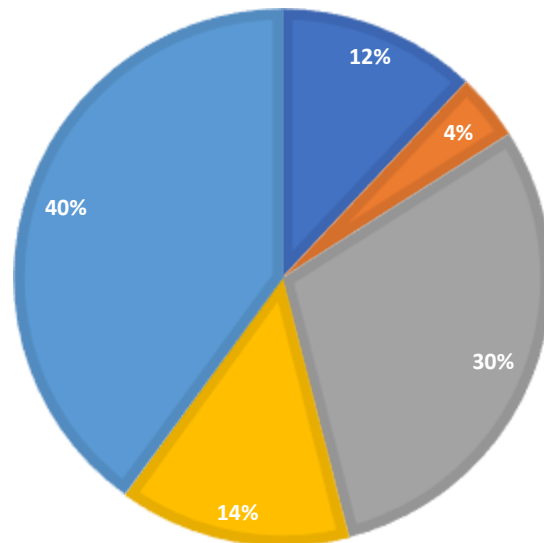
GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN DE LESIONES EN REGIÓN ANOGENITAL



De acuerdo con el reporte de genotipo detectado mediante prueba de PCR descrito en las notas médicas del servicio de Dermatología, se obtuvo la siguiente distribución: se cuenta con reporte de VPH oncogénico no determinado en 2 pacientes, VPH de alto riesgo (genotipo 16, 18) en 2 pacientes, VPH de bajo riesgo (genotipo 6 y 11) en 15 pacientes, VPH de riesgo intermedio en 28 pacientes y no determinado en 3 casos [Gráfico 5]

GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE VPH EN VERRUGAS VIRALES GENITALES

■ ONCOGÉNICO NO DETERMINADO ■ ONCOGÉNICO ALTO RIESGO (16,18)
■ ONCOGÉNICO BAJO RIESGO (6, 11) ■ RIESGO INTERMEDIO
■ NO DETERMINADO



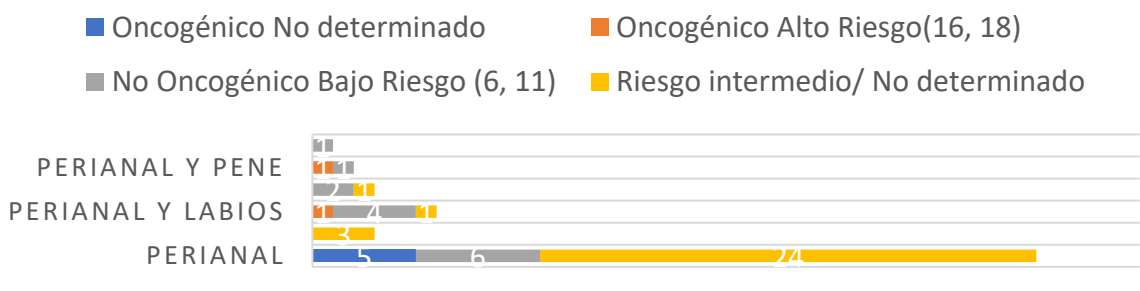
En la siguiente tabla (Tabla 1) se describen las características clínicas de los 9 pacientes reportados en las notas médicas con verrugas virales anogenitales adquiridas con sospecha de abuso sexual, observamos que en 2 pacientes se obtuvo el genotipo de alto riesgo oncogénico y 2 pacientes con bajo riesgo oncogénico. Dos pacientes perdieron seguimiento, el resto obtuvo remisión completa de las lesiones reportado durante su seguimiento.

Tabla 1. Descripción clínica, genotipificación, tratamiento y respuesta al mismo de pacientes con mecanismo de transmisión sexual sospechado.

| Edad | Género | Localización | Genotipificación | Tratamiento | Respuesta |
|------|--------|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|
| 7 a | Mujer | Perianal | No identificado | Politerapia | Remisión |
| 9 a | Mujer | Labios genitales | No identificado | Politerapia | Remisión |
| 14 a | Hombre | Perianal | Riesgo intermedio | Politerapia | Remisión |
| 2 a | Mujer | Perianal | Riesgo intermedio | Podofilotoxina | Perdió seguimiento |
| 3 a | Hombre | Perianal y glande | 16 | Podofilina | Remisión |
| 14 a | Hombre | Perianal y pene | 11 | Politerapia | Remisión |

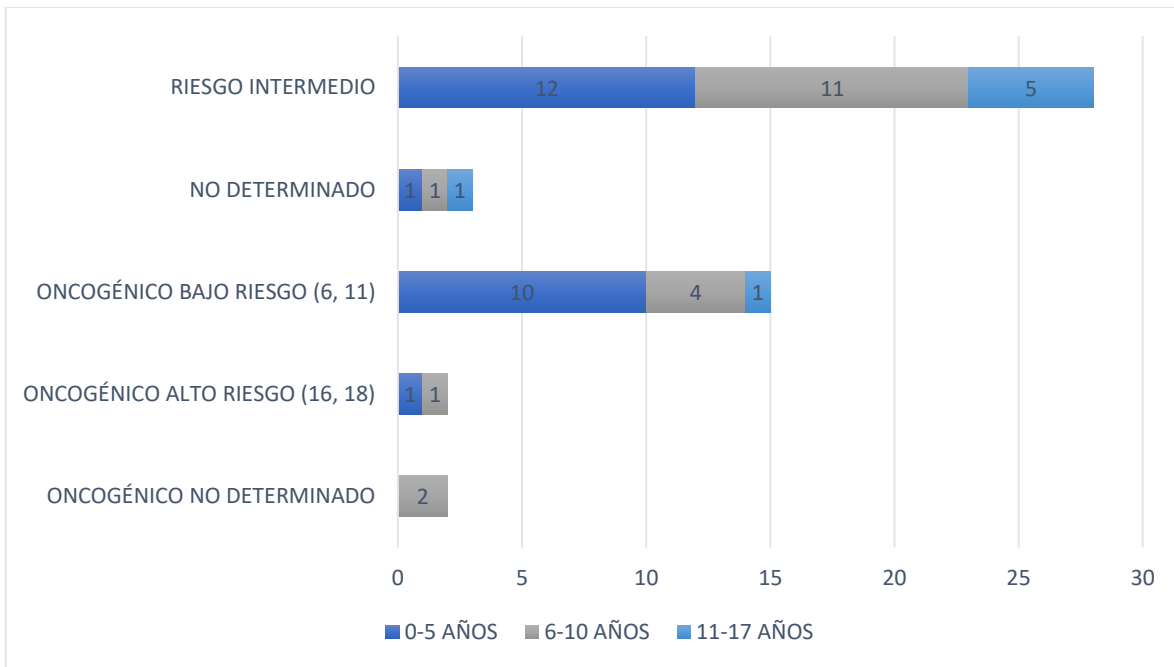
| | | | | | | |
|-----|-------|-----------------------------|----------------|--|-------------|--------------------|
| 3 a | Mujer | Perianal y labios genitales | 11 | | Podofilina | Remisión |
| 3 a | Mujer | Perianal y labios genitales | No determinado | | Podofilina | Perdió seguimiento |
| 8 a | Mujer | Perianal y labios genitales | 18 | | Politerapia | Remisión |

GRÁFICO 6. RELACIÓN LOCALIZACIÓN-GENOTIPIFICACIÓN.



Según el genotipo aislado por región anogenital se reporta en la región perianal 24 pacientes con riesgo intermedio, 6 pacientes con genotipo oncogénico de bajo riesgo y 3 pacientes con genotipo oncogénico de alto riesgo, la segunda localización con mayor aislamiento de genotipos de alto riesgo oncogénico fue la región perianal y labios genitales con 4 aislamientos (Gráfico 6).

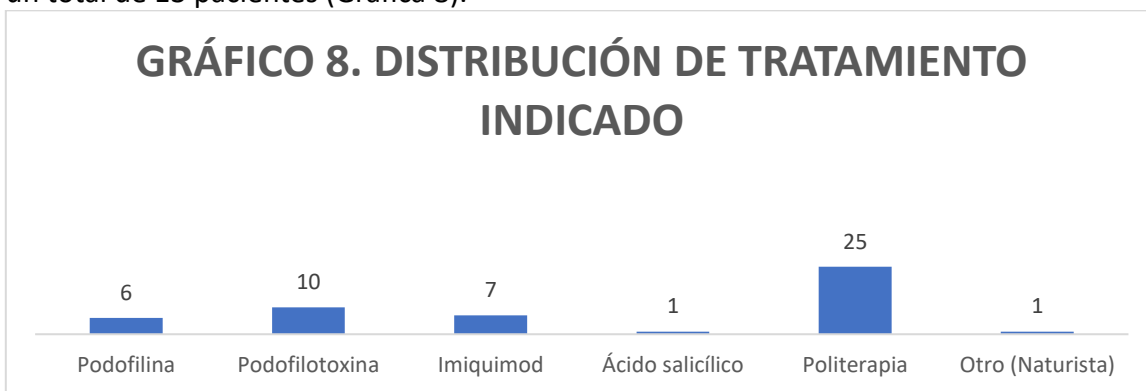
GRÁFICO 7. RELACIÓN EDAD-GENOTIPIFICACIÓN.



El grupo de edad entre 0 a 5 años reportó el mayor número de genotipificación con los tipos 6 y 11, con un total de 9 pacientes, así como el 50% de la genotipificación con VPH de alto riesgo oncogénico. El segundo grupo de edad con mayor aislamiento de genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico fue el que comprendió de los 6 a los 10 años con un total de 4 pacientes para bajo riesgo y 50% para alto riesgo oncogénico (Gráfico 7).

Respecto al tratamiento indicado, se observó que la podofilotoxina como monoterapia fue el tratamiento más indicado (10 pacientes), seguido por imiquimod (7 pacientes). Se observa que la combinación más frecuente de tratamiento fue imiquimod con podofilina en un total de 13 pacientes (Gráfica 8).

GRÁFICO 8. DISTRIBUCIÓN DE TRATAMIENTO INDICADO



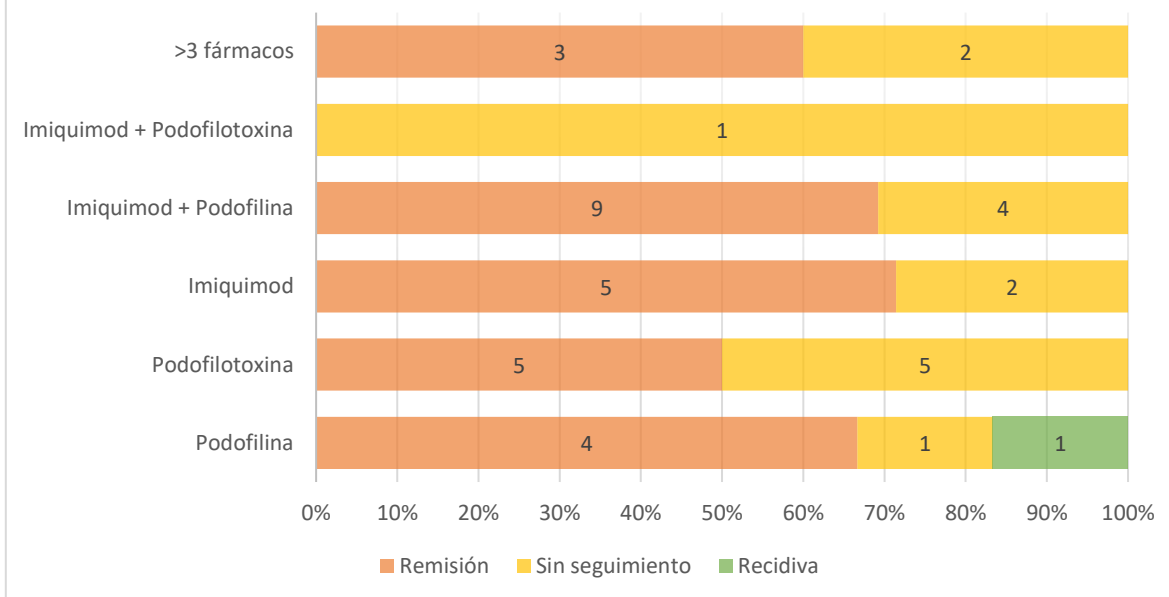
En relación con la respuesta al tratamiento, el cual se obtuvo de las notas de seguimiento del servicio de Dermatología se reportó remisión en 30 pacientes (60%), 1 paciente (2%)

contó con registro de recidiva; sin embargo 19 pacientes (38%) perdieron seguimiento y no fue posible determinar la evolución y respuesta al tratamiento (Gráfico 9).



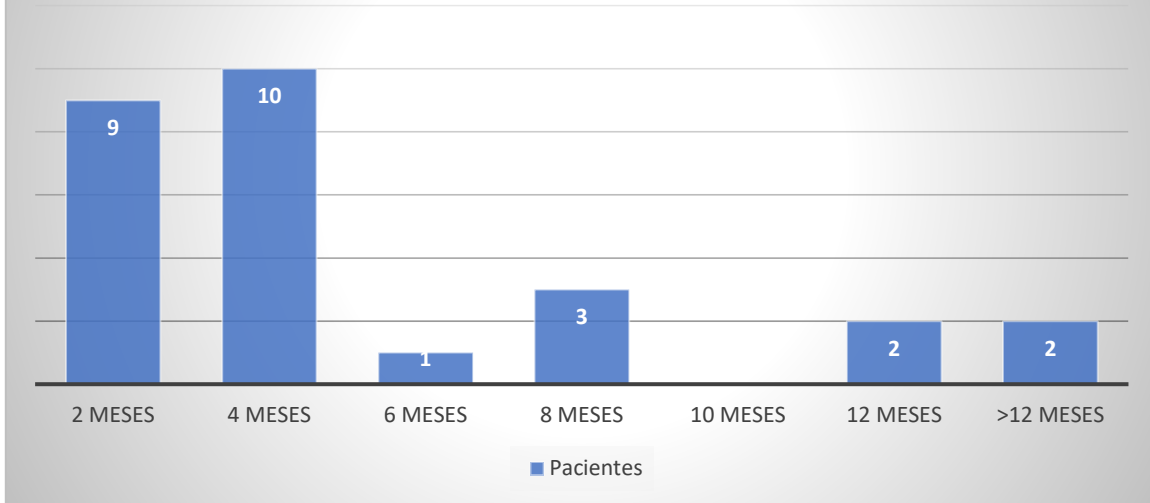
De acuerdo con el seguimiento de los pacientes, la podofilotoxina obtuvo una respuesta al tratamiento en 50%, la podofilina en 66%, con recaída de 16%, el imiquimod obtuvo respuesta en 71%, la combinación imiquimod + podofilina 69% y la combinación con más de tres fármacos en un 60%, el único paciente que tuvo tratamiento con imiquimod y podofilotoxina perdió el seguimiento (Gráfico 10).

GRÁFICO 10. RELACIÓN TRATAMIENTO-RESPUESTA



Los pacientes que tuvieron un seguimiento del tratamiento en el servicio de Dermatología fueron 27 y el tiempo de tratamiento recibido antes de obtener remisión de las lesiones fue en promedio 2 a 4 meses con un total de 19 pacientes, el tiempo máximo de tratamiento recibido hasta la remisión de la sintomatología fue de 18 meses y se trató de un paciente que recibió politerapia con crioterapia, imiquimod y podofilina con remisión de las lesiones tras el tiempo mencionado (Gráfico 11).

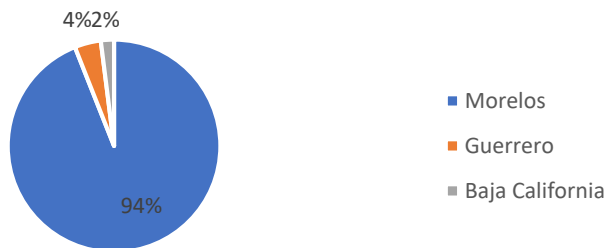
Gráfico 11. Duración de respuesta al tratamiento



En el 100% de los pacientes se realizó búsqueda intencionada de otras infecciones de transmisión sexual como sífilis, VIH y hepatitis B, únicamente con reporte de 1 paciente con VIH positivo, el cual llevó seguimiento conjunto con la Clínica de VIH de nuestro Hospital. Como comorbilidades reportadas, se detectó 1 paciente con diagnóstico positivo de VIH, 1 paciente con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 1 paciente con tumor hepático benigno. El paciente con LLA perdió seguimiento en Dermatología, el paciente con tumor hepático benigno presentó remisión de las lesiones tras 3 meses de tratamiento con podofilina y el paciente con VIH también presentó remisión de las lesiones tras 3 meses de tratamiento con podofilina/imiquimod.

Con relación al estado de procedencia, 47 pacientes fueron originarios del estado de Morelos, 2 pacientes de Guerrero y 1 paciente de Baja California (Gráfico 12). Respecto a los municipios de procedencia en el estado de Morelos, se observa que los municipios de mayor procedencia son Cuernavaca, Temixco y Emiliano Zapata (Gráfico 13).

Gráfico 12. Estados de procedencia.



fecha de un diagnóstico que genera angustia tanto en el médico tratante como en la familia del paciente por su posible relación con el abuso sexual y las posibles complicaciones a largo plazo. En un estudio realizado en Alemania en 2021 (8), el 5.7% de la población estudiada presentó aislamiento de genotipo de alto riesgo oncogénico, porcentaje similar al obtenido en nuestra población, con 4% de aislamiento para genotipos oncogénicos de alto riesgo.

Un estudio de cohorte en Portugal realizado entre 2000-2016 en el que se incluyeron 34 niños menores de 13 años evaluó, entre otras variables, el tratamiento de las verrugas anogenitales con un 47% recibiendo politerapia, 29% con crioterapia, 15% con imiquimod y 3% con podofilotoxina y 3% con ácido salicílico (6), cifras que coinciden de manera irregular con la información recabada, con 14% de monoterapia con imiquimod, 12% con podofilina, 20% con podofilotoxina y 50% con politerapia, en nuestro caso no se documentó ningún paciente que recibiera crioterapia como monoterapia, esto asociado a falta de insumo médico de nuestra unidad hospitalaria.

Actualmente continúa siendo muy difícil, si no imposible, evaluar con certeza la fuente de transmisión por VPH en niños con verrugas anogenitales, ya que ni la genotipificación ni las características clínicas definen una transmisión sexual o no, por lo que es fundamental que los profesionales de la salud obtengan el conocimiento y herramientas necesarias para atender niños con este tipo de infección.

CONCLUSIONES

El conocimiento actual del comportamiento genético, biológico y clínico de VPH en los adultos permite precisar su expresión y forma de transmisión es diferente en los adultos y niños, por lo que resulta necesario modificar la forma de abordar al niño con infección sintomática por VPH.

El presente estudio es uno de los pocos estudios con un amplio número de niños (50) estudiados con diagnóstico de VPH anogenital.

Con los conocimientos obtenidos en este análisis podemos determinar que la población pediátrica con mayor prevalencia de VPH se encuentra en la edad preescolar, con el VPH de riesgo intermedio predominando en dicho grupo. Con relación a la localización más frecuente se reporta la localización perianal y el mecanismo de transmisión más frecuente se determinó como horizontal. Lo cual nos abre un panorama más amplio con relación a cómo abordar a un niño con verrugas virales genitales, evitando estigmatizar al mismo y a su familia. El abuso sexual no debe descartarse, sin embargo, debemos tener en mente el resto de los mecanismos de transmisión posibles.

Aún con todo este conocimiento, resulta difícil determinar con certeza el origen de la infección por VPH en niños con verrugas virales anogenitales, porque ninguna característica como el genotipo, la localización o características clínicas de la infección permiten identificar el modo de transmisión como sexual o no sexual.

El tratamiento más efectivo en la población estudiada fue la politerapia en combinación de imiquimod con podofilotoxina.

El presente análisis debe interpretarse en la luz de sus limitaciones, con la falta de aislamientos específicos, la falta de seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garc CA, Loredano-abdal A, Sam-soto S. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. *Acta Pediátrica México*. 2008;29(2):102–8.
2. Costa-Silva M, Rodrigues AG, Fernandes I, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):675–81.
3. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020 – 2030. Vol. 2, United Nations General Assembly. 2020. 1–3 p.
4. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *Apmis*. 2010;118(6–7):494–509.
5. de Jesus LE, Cirne Neto OL, Monteiro do Nascimento LM, Costa Araújo R, Agostinho Baptista A. Anogenital warts in children: sexual abuse or unintentional contamination? *Cad saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Esc Nac Saúde Pública*. 2001;17(6):1383–91.
6. Costa-Silva M, Azevedo F, Lisboa C. Anogenital warts in children: Analysis of a cohort of 34 prepubertal children. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e325–7.
7. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2019;37(5):324–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
8. Braun SA, Silling S, Schloer SM, Hofmann SC, Fritzen B, Oellig F, et al. Human Papillomavirus-type distribution in anogenital lesions of prepubertal children. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;35(5):1219–25.
9. Mouesca JP, De Arza MJ, Stabilito L. Verrugas anogenitales y sospecha de abuso sexual infantojuvenil. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(5):438–44.
10. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):S849–55.
11. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(4):306–16.
12. Rintala MAM, Gre SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, et al. MULTI-DIVISION FIRM by REED ALAN ROIG Submitted in partial fulfillment of the requirements For the degree of Doctor of Philosophy Dissertation Advisor : Dr . Julia E . S . Grant Department of Accountancy CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY. 2008;43(1):376–81.
13. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: Age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics*. 2005;116(4):815–25.
14. Sinclair KA, Woods CR, Sinal SH. Venereal warts in children. *Pediatr Rev*. 2011;32(3):115–21.
15. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: A 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):199–207.
16. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology*. 2009;6.

17. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: What do they mean? Arch Dis Child. 2006;91(8):696–700.
18. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: Biology, epidemiology, and prevention. Int J Gynecol Cancer. 2005;15(5):727–46.
19. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015;15(5):565–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4)
20. Gilson R, Nugent D, Bennetto K, Doréo CJ, Murray ML, Meadowso J, et al. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: The hipvac factorial RCT. Health Technol Assess (Rockv). 2020;24(47):1–116.
21. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Vol. 64, MMWR Recommendations and Reports. 2015. 1–138 p.
22. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2017;77(3):518–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.012>
23. Vera G. Guía práctica para el abordaje y manejo de lesiones anogenitales por virus de papiloma humano en adolescentes. Acta Pediátrica México. 2006;27(3):151–6.
24. Jones V, Smith SJ, Omar HA. Nonsexual transmission of anogenital warts in children: A retrospective analysis. ScientificWorldJournal. 2007;7:1896–9.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Título del protocolo: Caracterización clínica, terapéutica y genotipificación de los pacientes con verrugas virales genitales en el Hospital Del Niño Morelense del período Enero 2010 a Diciembre 2021.

Investigador principal y secundarios: Dra. Mariel Guzmán Montes, Dr. Mario Rafael Duarte Abdala, Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel.

| | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 |
|---|----|----|----|----|----|----|
| Elaboración y aprobación de anteproyecto | | | | | | |
| Revisión bibliográfica y artículos relacionados | | | | | | |
| Llenado y revisión de base de datos de pacientes y sus variables que se incluirán en el estudio | | | | | | |
| Revisión de resultados y recolección final de datos | | | | | | |
| Análisis de resultados | | | | | | |
| Redacción de tesis | | | | | | |
| Revisión por tutores | | | | | | |
| Versión final de tesis | | | | | | |

*CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES
GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021.*



Cuernavaca, Morelos a 11 de Mayo del 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Mariel Guzmán Montes. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Luis Enrique Alberto Cañedo y Dorantes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

LUIS ENRIQUE ALBERTO CAÑEDO Y DORANTES | Fecha:2023-05-24 12:26:35 | Firmante

k9YRF2OhxUI3ngjL/H16qiUf9/IPRAERxPN2ceR/HZnoaNfalDn4Tvk4p7cQONJ94ezsBmpBsW6/809wDI3J8+6aXwP8rQhpScNB0QAGWIGs802L9g9zzq8ZeJtFpDYo0x/kLwXas+sfDk.JzCMzI9TnHbi5WXQgRwXoW+ZsGQb8k7qv2lrGfXIWJ8df5MbonX/t19GhIQQR+Xt+j9fwrRdkRp4HowuC3q/RW0nRgY/FSYq5zuVIJUrBIUwjrlyxGAwfG2kM6X0a4j4blQUkMtmcuf6cGPhsvQDiMZdekkWMwBoeW+Zx/YsYVxER04jZQvv27IM0SjWCLZ0BR7I5DA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[eLhbtP1SD](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/mCIDbJAQ0D9FI7InMBNOzyJKMzvkqDUx>





Cuernavaca, Morelos a 26 de Junio del 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Mariel Guzmán Montes. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Mario Ernesto Cruz Muñoz



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIO ERNESTO CRUZ MUÑOZ | Fecha:2023-06-29 22:41:46 | Firmante

rcXPb/1WWWZ/u49vluxifBWuPCjjH1tApHrIQKtlj6en8ASGf0yloVoVTIOU3ReV7pPwDprnTyLR78vSNNn8/5KwGo66ldVUW/8qOFbxgeFFyJVR242/P0FWrj3F1IB3kFRJFaav4zXP1aMelpX+WYd2xtRWAUTIk4IQhfFwBiLxr3XIYU2M135meWqAUzPt4cYjtCoChfHVENB95mKCAWtlWqHK4eF3KMIBLEynjY08P8mcrW2dTgBQ2pww7XIDsUsJTDI8Y8FPLa56PbiD/KhIX+ZTbqi+7JITvrytfBu0/Sk8rnOIFwt11ilTzhi2sX9A7tiYFf/e+SOIESt6RIQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



PT7ZF13jg

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WF9LPZetpmL4QxnQVrNxI7r2EIVH28Ov>





Cuernavaca, Morelos a 03 de Julio del 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Mariel Guzmán Montes. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

LORENZO DIAZ CARRILLO | Fecha:2023-07-04 10:02:40 | Firmante

ziSvecOEgrktM6RMMyOCUe/RUxE5lkfBCqEbyrP6L9jUmCFyLy9abl4OTNww5V2aeE4Ha/NyGX6712wY7cSxAI8bYxD5BJPaVNIc80emkLWalh+dkLcdq8aLGHbq9s5L7ccU+O6za
d1thAtqJqttll+nRx9xAUXpM6WmyFxJVtZpkN8g4Ll1vGJjSz2sFYIEU+yS+E0CNiiJgWos8mtPEZT+BS7byoQ2tthpkYtCUdq9Lx1JZnrTT0uooTVTXsEHQbBOg4d9OretMOv1Kz+ci
jd2xYhUlv9gq0YtpXG8Sc1+p2e9ds6xTYcNtTLhNUdicFTdJu6VOeNWh8zpRY/lg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[EVH3inka6](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Kjv6BF7ybz1eZWB6v9SVNFelLRNOciEa>





Cuernavaca, Morelos a 11 de Mayo del 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Mariel Guzmán Montes. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Mario Rafael Duarte Abdala



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIO RAFAEL DUARTE ABDALA | Fecha:2023-06-08 13:26:00 | Firmante

D5HHIVxAkq+REx2gpT9r3Kt7x5C0Rc+DpyAlbSXD9HuXFuOWed7ky0dq9ziT62jyQ9ClqyEx6Pw3jNJUhPjAJdoeGs9b93TPp7MDMemoebyb0M9RGkgjw1LoKmZaaFLIcLDyeYerI75hVkdVeW0GHWLRRIK9rTPok68A1Gj/OsIZB3WNBEGsD7cQMjnJXGii+VEaAD+fkLVEPGwyC6U3H0vFJ7P0uGQFAGdgRQbqTsKZdBGelF1zFrcKKodILwuVnZtr7PM45753d9a5hFMmdOqq63mKgBMvOverbyKNW2UCsQgwS4BNU+snVL+WESfOag3oOGMj3qhlTCsmHYbj9Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[IEov4KQST](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/P6d0tFn7LdSZr4iE3ewowNf6abi59Nbu>





Cuernavaca, Morelos a 11 de Mayo del 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y GENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON VERRUGAS VIRALES GENITALES EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DEL PERÍODO ENERO 2010 A DICIEMBRE 2021”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Mariel Guzmán Montes. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JORGE ISRAEL HERNANDEZ BLANQUEL | Fecha:2023-05-25 11:11:48 | Firmante

q+srKV73p/eoTl1qIU1Wct7HIUT2vehpfR6uMSdOaHS0eon+PWkeQqPurOyM5TC7r4HonCf0rv509vy/xE0HkHlqbMkn2eUqyaCpFQsYBdqAIC0v3EaYbqFwuUby/Du2awZw63hy1F7VQLFujCtmu/shmPSGJQ+dnncXEXErUNRnSz8N3bJiRlPJdv0W/CiXk8fkqVlflEAnbuuxx3CjNJSuKy2SOnBxPSPCD73BF8KU93y8LzZRVuYyBMFNK9MIWgJqMbk0ux+z4MQwX4ES1gN6aBzvScYINXPISjUGaJYa9VG25ilEr3g01XVlq0ljj/dyu8VrcqYDSUHkWzTiTg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[sHUNc3SAp](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/79AAcHnM5F50m0J4FbgvtCkGoreCF69k>

